

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

N^o

THÈSE

Année 1904

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 24 Mars 1904

Par M. Adrien LIPPMANN

Né à Mulhouse, le 23 Avril 1876

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

LE MICROBISME BILIAIRE

NORMAL ET PATHOLOGIQUE

Président : M. GILBERT, Professeur.

Juges : { M. CHAUFFARD, Professeur agrégé.
M. VAQUEZ, Professeur agrégé.
M. RENON, Professeur agrégé.

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

—
1904



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mon Maître et Président de thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

Professeur de thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Broussais
Chevalier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUGUET

Médecin honoraire des hôpitaux de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

A MON PÈRE

LE DOCTEUR E. LIPPMANN

Chevalier de la Légion d'honneur

A MA MÈRE

A mes Maîtres dans l'Internat

M. le Professeur agrégé THOINOT (Internat 1899).

M. le Docteur DUFLOCQ (Internat 1899-1900).

M. le Professeur agrégé PEYROT (Internat 1900-1901).

M. le Professeur agrégé DUGUET (Internat 1901-1902. —
Externat 1896).

M. le Professeur GILBERT (Internat 1902-1903).

A mes Maîtres dans les hôpitaux et les laboratoires

MM. les Docteurs GUINARD, SÉBILEAU, DREYFUS-BRISAC,
CAUSSADE, SOULIGOUX, BELIN, FLORAND, TRIBOULET,
LION, ROUX, BEZANÇON, DOMINICI, GOMBAULT.

LE MICROBISME BILIAIRE

NORMAL ET PATHOLOGIQUE

AVANT-PROPOS

La multiplicité des recherches bactériologiques et le perfectionnement surtout des méthodes employées ont amené, dans ces dernières années, une évolution, une révolution, pourrait-on dire, dans les idées reçues jusqu'alors en microbiologie. La présence remarquablement fréquente des infiniment petits à l'état normal ou du moins considéré comme tel, dans un grand nombre des liquides et des cavités de l'économie; le rôle capital des associations microbiennes dans les processus pathologiques; enfin, la part prépondérante accordée aux cellules de l'organisme dans la genèse de l'infection, tels sont en quelques mots les résultats acquis, lesquels, peu à peu, se sont substitués aux doctrines par trop simplistes et exclusives de la première heure.

L'introduction toute récente dans la pratique courante de l'étude des germes anaérobies a ouvert depuis peu aux recherches un nouveau champ d'expériences déjà fécond en résultats.

La connaissance du rôle important joué en pathologie par ces germes particuliers a permis de pénétrer bon nombre de processus morbides jusque-là enveloppés d'obscurité. Le mécanisme intime des affections gangréneuses se précise actuellement d'une façon claire et définitive. La stérilité véritablement décevante jusqu'ici de certains produits purulents n'est plus qu'apparente. Enfin, l'extension de plus en plus considérable d'un microbisme latent normal à la plupart des conduits et des cavités naturelles de l'organisme, rend compte de la fréquence et de la grande variété des affections que peut engendrer sous certaines influences cette infection physiologique.

C'est à l'aide de ces données nouvelles, que nous avons repris l'étude bactériologique des infections biliaires.

Notre travail, son titre l'indique, se trouve divisé en deux parties. Dans l'une, nous étudions les germes trouvés dans la bile physiologique, le *microbisme normal*; dans l'autre, sont exposés les résultats des recherches pratiquées au cours d'infections diverses aiguës ou chroniques des voies biliaires, le *microbisme pathologique*.

Dans l'un comme dans l'autre cas, nous avons entrepris l'étude de la flore microbienne de l'arbre biliaire dans les différentes étapes de son trajet anatomique, depuis ses racines intestinales jusqu'aux ramifications terminales dans le parenchyme hépatique. Seuls, des examens pratiqués en séries méthodiques et successives arriveront à donner une idée à peu près exacte et complète du microbisme biliaire.

Les résultats, que nous a fournis une méthode d'expérimentation toujours rigoureusement identique à elle-même, sont assez nombreux actuellement et assez probants pour nous permettre d'exposer dans son entier notre conception

du microbisme biliaire. Si, pour une part, cette conception bouleverse les idées reçues jusqu'ici, elle contribuera, nous l'espérons du moins, à élucider certaines questions importantes de la pathologie biliaire, que les recherches de nos devanciers avaient laissées dans l'ombre.

C'est sur les conseils de notre Maître, M. le Professeur GILBERT, que nous avons entrepris ces recherches ; c'est sous sa direction et dans son laboratoire que nous avons pu les poursuivre. Nous n'oublierons jamais sa bienveillante sollicitude, sa précieuse collaboration et le prions d'accepter l'expression de notre sincère et profonde reconnaissance.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

La bile à l'état normal; antiseptie, aseptie de la bile. — La bile dans les maladies générales. — Les infections biliaires.

LA BILE A L'ÉTAT NORMAL. — Jusque dans ces dernières années, la bile jouissait d'une propriété antiseptique incontestée. Nous ne voudrions pas exposer en détails l'histoire de ce chapitre si intéressant de physiologie; néanmoins, il est des plus curieux de suivre dans ses grands traits l'évolution que des travaux récents imprimèrent aux idées concernant ces deux grandes propriétés du liquide biliaire : l'antiseptie d'une part, l'aseptie d'autre part.

A la longue période plusieurs fois séculaire, période de répercussion, pourrait-on dire, des théories hippocratique et galénique, pendant laquelle la « *bile et l'atrabile* » furent considérées comme l'origine de tous maux, succède une époque de réaction : loin d'exercer une action néfaste, la bile s'oppose aux fermentations, et, de ce fait, est regardée comme la protectrice efficace de l'organisme. Ne constatait-on pas chez les ictériques, chez les animaux porteurs de fistule biliaire, une fétidité toute spéciale des matières fécales (1)?

C'est l'instant où, sortant de la longue nuit de la discussion *a priori* et de la dialectique, la médecine enfin, aux lumières de l'expérimentation, va s'affirmer en tant que science.

(1) BIDDER et SCHMIDT.

L'expérimentation allait conduire à des conclusions diamétralement opposées.

STOLNIKOFF (1) observe que la présence de la bile n'exerce aucune action contre la fermentation putride de l'intestin. Ces faits ne tardent pas à être confirmés, et ROHMANN (2) établit dans une série d'expériences que l'absence de bile n'amène point fatalement la fétidité des fèces.

Fallait-il donc des conditions spéciales pour que l'action antiseptique de la bile se manifeste? Si cette action existe en réalité, la propriété en est-elle dévolue à certains éléments constitutifs de ce liquide? C'est ce que les travaux ultérieurs s'efforcent de démontrer.

LINDBERGER (3) établit que la propriété antiseptique de la bile disparaît, pour peu que le milieu où elle s'exerce soit neutre ou alcalin; elle s'exagère au contraire dès que ce dernier devient acide. Ce sont d'ailleurs les conclusions auxquelles arrivent GLEY ET LAMBLING (4) après vérification *in vitro*. Ces auteurs ajoutent que la grande acidité du bol fécal jusqu'à une très grande distance du pylore permet de supposer une action antimicrobienne considérable.

Il était naturel, d'après ces constatations, d'attribuer aux acides biliaires la part la plus large dans cette influence antiseptique.

MALY et EMICH (5) trouvent l'acide taurocholique manifestement antifermentescible. BUFALINI (6) de son côté observe

(1) STOLNIKOFF. Ueber die Wirkung der Galle auf die Faulniss von Fibrin und Fett (*Zeitscht. für Physiol. Chemie*, 1878).

(2) ROHMANN. Beobachtung an Hunden mitt Gallenfistel (*Habilitationschrift*, Breslau, 1882).

(3) LINDBERGER. Om Gallans bety elelse for föruttnelsen itermo darmen (*Upsala läkare förenings förhandl.*, vol. XIX).

(4) GLEY et LAMBLING. Conditions dans lesquelles se manifestent les propriétés antiseptiques de la bile (*Bull. méd. du Nord*, 1888).

(5) MALY et EMICH. Sitzungsberichte der Kais. Akad. der Wirsenschaften. Wien, 1883.

(6) BUFALINI. Action antiseptique des principes biliaires (*Archives italiennes de Biologie*, 1884).

que si la bile est putrescible, les acides biliaires sont antiseptiques.

Mais le point de beaucoup le plus important de la question était de savoir si la bile en nature, telle qu'elle existe à l'état normal dans la vésicule, permettrait le développement des germes. C'est ce que réalisent les premiers CHARRIN et ROGER (1). Ils établissent que la bile fraîche en nature, placée dans des bouillons stérilisés, et ensemencée avec des microbes divers, ne gêne pas notablement le développement de ces microbes, à la dose de 66 cc. par litre et au delà.

« La bile ne peut être considérée comme un liquide antiseptique, écrit ROGER dans sa thèse (2); mais elle renferme des substances qui, mises en liberté dans l'intestin, peuvent gêner la putréfaction des matières alimentaires. »

KOSSEL et LIMBOURG, COPEMAN et WINSTON (3) cultivent à leur tour des micro-organismes variés dans des milieux de culture additionnés de 30 à 60 0/0 de bile humaine ou animale.

CORRADO (4), étudiant l'action de la bile sur le développement de germes pathogènes variés (diplocoque de la pneumonie, bacille du charbon, de la morve, pneumo-bacille de Friedlander, bacille typhique, staphylococcus aureus, etc.), obtient des résultats analogues. L'action, nulle absolument, pour la plupart de ces germes, est fertilisante pour le bacille de la morve. Tout au plus faut-il noter la perte de virulence de la bactériodie charbonneuse, après un séjour de 18 heures dans la bile.

Tous ces faits sont rapportés dans la thèse de LÉTIENNE (5) et

(1) CHARRIN et ROGER. Note sur l'action antiseptique de la bile (*Société de Biologie*, 7 août 1886).

(2) H. ROGER. Action du foie sur les poisons. Paris, 1887.

(3) COPEMAN et WINSTON. Observations on human bile obtained from a case of biliary fistule (*The Journal of Physiol.*, 1889).

(4) CORRADO. Bernabei. Sul passaggio dei germi patogeni nella bile e nel contenuto enterico e sull'azione che ne risentono (*Ann. dell'Istituto d'Igiene speriment. del Prof. Angelo Celli*, 1890).

(5) LÉTIENNE. De la bile à l'état pathologique. Thèse de Paris, 1891.

accompagnés d'expériences personnelles portant sur deux variétés microbiennes : le *bacterium coli* et le staphylocoque. Toutes les cultures pratiquées se développèrent abondamment. « L'action de la bile sur les germes est beaucoup moindre « qu'on ne le pense généralement, conclut LÉTIENNE, cette « humeur constitue un milieu de culture auquel les espèces « microbiennes communes peuvent aisément s'adapter, elles « y vivent, s'y développent et y prospèrent. »

La littérature médicale s'enrichit dès lors, chaque jour, de nouvelles constatations confirmatives du peu d'influence exercée par la bile soit sur les microbes ci-dessus mentionnés, soit sur de nouveaux micro-organismes.

GILBERT et DOMINICI (1) voient que les principaux germes pathogènes des affections des voies biliaires vivent et se développent admirablement dans la bile *vivante*.

SERGEANT (2) constate que le séjour prolongé du bacille de Koch dans la bile n'enlève à ce germe aucune de ses propriétés. VIEILLARD-BARON (3), dans sa thèse, étudie l'action de la bile de diverses provenances sur le staphylocoque blanc et le coli bacille. Les biles les plus pauvres en taurocholates n'apportent aucun retard au développement des microbes, c'est ainsi que des milieux additionnés de 50 0/0 de bile de lapin, de mouton et de bœuf, poussent activement en 24 heures. Celles qui contiennent des proportions plus élevées de ces sels (il en est ainsi pour le porc et surtout le chien) apportent un léger retard à la fertilisation. Ce retard, de 2 jours pour le premier de ces animaux, peut être porté à 4 jours pour le chien. En même temps, l'on constate un développement abondant de la culture.

(1) GILBERT et DOMINICI. In thèse de DOMINICI. Les angiocholites et cholécystites suppurées, p. 102.

(2) SERGEANT (*Soc. Biologie*, 4 mai 1895).

(3) VIEILLARD-BARON. Pouvoir antiseptique de la bile à l'état normal et sous l'influence de substances médicamenteuses. Thèse de Lyon, 1895.

Par contre, il n'existe aucune action appréciable sur les toxines de ces microbes. La bile humaine étant intermédiaire comme composition entre la bile des herbivores et celle des carnassiers (les taurocholates et les glycocholates s'y trouvant en égale quantité) présentera donc une influence exactement proportionnelle.

L'on trouve dans un travail de MICHAËLOVITCH (1) des conclusions identiques. Dans ses recherches, l'auteur a toujours vu le coli bacille, le bacterium lactis aerogenes et le pyocyanique se développer et prospérer dans la bile; par contre, celle-ci exerçait une action de retard manifeste sur la prolifération du vibron du choléra asiatique, du vibron du choléra des poules, du streptocoque, du diplocoque de Talamon Fränkel, du bacille d'Eberth. « Néanmoins, dit MICHAËLOVITCH, il est impossible de considérer la bile comme un liquide antiseptique. »

La conclusion s'impose : si certains principes constituants de la bile, et en particulier l'acide taurocholique, exercent une action défavorable sur le développement des germes, la bile en nature permet par contre le développement rapide et abondant de la plupart des variétés microbiennes. « La bile n'est pas antiseptique, disent GILBERT et CARNOT (2), dans une toute récente mise au point de cette question de la physiologie hépatique; elle agit probablement sur les putréfactions intestinales par un mécanisme détourné, principalement en activant la desquamation régulière de la muqueuse et en excitant les mouvements péristaltiques de l'intestin. »

D'autre part, une série ininterrompue de recherches multiples (3) établissaient définitivement l'immense variété de la

(1) MICHAËLOVITCH. Influence de la bile sur quelques espèces microbiennes pathogènes. Thèse de Saint-Petersbourg, 1898.

(2) GILBERT et CARNOT. Les Fonctions hépatiques. 1902, page 224.

(3) MILLER. Ueber Gähringsvorgaenge im Verdairingstractus und die dabei

flore microbienne intestinale. Les numérations approximatives opérées par GILBERT et DOMINICI (1) montraient que, malgré sa pauvreté relative en germes, le duodénum présentait encore le chiffre respectable de 32.000 colonies non liquéfiantes et de 1100 colonies liquéfiantes par milligramme ensemencé de son contenu liquide, et leurs recherches ne portaient que sur les germes aérobies.

La bile n'étant nullement antiseptique, son canal excréteur débouchant dans ce cloaque infecté, allait-il devenir, à son tour, un lieu d'appel pour ces innombrables micro-organismes? Où s'arrêterait cette pullulation microbienne, à l'état normal? Quelle influence les maladies générales exerçaient-elles sur son développement et quels rapports enfin existaient entre ces agents plus ou moins pathogènes et les diverses affections des voies biliaires?

Déjà bien avant l'éclosion des doctrines pasteurienues, DE BLAINVILLE (2) avait signalé dans la bile la présence d'*animalcules de l'ordre des vibrions*. Ce fait, simplement signalé par les uns, fut l'objet de vives critiques et infirmé par les autres.

CH. ROBIN, après lui, décrit les vibrions et les bactéries de la bile, il tente même une classification et les rattache aux leptothrix, mais il attribue leur présence à la décomposition, ne les retrouvant point dans la bile des suppliciés.

Telle était alors la notoriété de l'antisepsie de la bile que ces détails, bien incertains encore, il est vrai, passèrent tota-

betheiligten Spaltpilze (*Deuts., Medic. Wochens.*, 1885). — ESCHERICH. Die Darmbakterien des Säuuglings und ihre Beziehungen zur Physiol. der Verdauung. Stuttgart, 1880. — VIGNOL. Recherches sur les micro-organismes des matières fécales (*Archives de Biologie*, 1887). — GESSNER. Ueber die Bakterien in Duodenum des Menschen (*Arch. für Hygiene*, band IX). — BORET. Contribution à l'étude des microbes de l'intestin grêle (*Annales de Micrographie*, 1891).

(1) GILBERT et DOMINICI. Recherches sur le nombre des microbes du tube digestif (*Bull de la Soc. Biol.*, 10 février 1894).

(2) DE BLAINVILLE. Cours de Physiologie générale et comparée. Paris, 1833.

lement inaperçus. D'ailleurs, l'expérimentation bactériologique qui suivit, établit à son tour la stérilité de la bile, jusqu'à la portion inférieure du moins de son canal excréteur.

D'une série de recherches sur les glandes annexes du tube digestif, DuCLAUx (1) conclut à l'infection normale de leurs conduits. « J'ai trouvé, lit-on dans sa Chimie biologique, « dans le canal pancréatique d'un chien, et au moyen d'un simple examen microscopique, des microbes adultes jusqu'à « plus de 2 centimètres du point où le canal vient déboucher « dans l'intestin. L'ensemencement de fragments du pancréas, « pris au voisinage de cette insertion, s'est montré fécond. Il « fallait pour trouver des fragments privés de germes les « prendre vers l'extrémité de la glande. Le foie et surtout les « glandes salivaires m'ont présenté des faits analogues. »

NETTER (2) décrit les premières deux espèces microbiennes, qui, pendant la vie, peuplent constamment les dernières portions du cholédoque. L'une est le staphylococcus aureus, l'autre un bacille à colonies blanches claires opaques. Si, à l'état normal, on ne trouve jamais de germes dans la vésicule biliaire, il suffit de mettre une ligature sur le cholédoque, au-dessus de l'ampoule de Vater, l'infection vésiculaire en sera la conséquence soit coccienne, soit bacillaire, soit mixte. C'était la réédition de la célèbre expérience de CHARCOT et GOMBAULT (3), lesquels, par la simple ligature du cholédoque, reproduisaient les symptômes et les lésions de la *fièvre biliaire*. Mais les voies biliaires normales ne sont habitées que dans leur portion tout inférieure, intestinale seulement. Sauf complication mécanique, jamais

(1) DuCLAUx. Chimie biologique (in *Encyclopédie chimique de Frémy*, t. IX, p. 85, 1887).

(2) NETTER. Présence normale de deux microbes pathogènes dans le cholédoque (*Bull. de la Société Anat.*, 29 oct. 1886).

(3) CHARCOT et GOMBAULT. Note sur les altérations du foie consécutives à la ligature du canal cholédoque (*Arch. de Physiologie*, 1876, p. 272).

cette infection ne remonte jusqu'à la moitié supérieure du cholédoque, à plus forte raison jusqu'à la vésicule.

« La bile et les voies biliaires sont normalement aseptiques (1). » Telle est la première phrase qu'écrivit DUPRÉ, en tête de sa thèse. À l'appui de cette idée, est relatée une série d'expériences personnelles, dans lesquelles, ni les examens lamellaires, ni les cultures en milieux nutritifs divers, de bile prise aseptiquement dans la vésicule de chien, ni enfin les inoculations aux animaux, ne donnèrent à aucun moment de résultat positif.

Cette constatation, faite antérieurement déjà par NETTER sur le lapin, est confirmée un peu plus tard, pour ces mêmes animaux et pour l'homme, par les recherches de GILBERT et GIRODE. Sur huitensemencements de bile vésiculaire recueillie 24 heures après la mort, six fois les cultures restèrent stériles.

THIROLOIX, de son côté, arrive aux mêmes résultats, dans ses examens de bile humaine.

NAUNYN, de même, sur quatre examens de bile humaine, dont deux sur le vivant, obtient, dans les quatre cas, un résultat négatif.

Les faits cliniques venaient encore corroborer, semblait-il, les faits expérimentaux, car la pénétration de bile pure dans le péritoine n'avait dans aucun cas amené de réaction inflammatoire de la part de la séreuse (COURVOISIER, DUPRÉ, A. FRÄNKEL, GRAWITZ, NAUNYN, WEGNER, etc.).

L'idée dès lors est admise généralement.

VIEILLARD-BARON, puis MICHAËLOVITCH confirment par leurs travaux l'asepsie du liquide biliaire normal. À la clinique du professeur VON MICKULICZ, M. VON MIECZKOWSKI (2) relate

(1) DUPRÉ. Les infections biliaires. Thèse de Paris, 1891.

(2) VON MIECZKOWSKI. Zur Bakteriologie des Gallenblasinhalts unter normalen Bedingungen und bei der Cholelithiasis (*Mittheil. aus den Grenzgeb. des Med. u. Chir.*, 1900, VI, p. 307).

quinze cas d'examens bactériologiques de bile humaine saine, retirée au cours d'interventions abdominales, par ponction de la vésicule ; dans les quinze cas, les ensemencements restèrent négatifs.

Néanmoins, de nos jours, une certaine réaction semble se dessiner contre l'absolu de cette opinion devenue à la longue un axiome.

Déjà, en 1900, EHRET et STOLZ (1) s'élèvent contre cette idée de la stérilité de la bile ; ils attirent l'attention sur la *présence constante* de deux variétés de bacille dans la bile normale : le coli bacille, et un long bacille immobile ne prenant pas le Gram, tous deux, d'ailleurs, dénués de toute action pathogène. Dans un second travail, ces auteurs insistent sur l'origine intestinale certaine de ces germes, à la faveur possible d'un trouble, si léger soit-il, apporté à la motilité de la vésicule. Ces différents points firent l'objet, au dernier Congrès de médecine de 1900, d'une communication de la part du Dr EHRET (2). « Contrairement à d'autres observateurs, dit-il, nous n'avons pu nous convaincre de la stérilité absolue de la bile. En employant de grandes quantités de liquide, généralement 4 centimètres cubes, nous avons trouvé un certain nombre de germes dans la majorité des cas. C'est, avant tout, conclut-il, la motilité de la vésicule qui empêche les germes de s'y multiplier. »

On le voit, la littérature médicale est bien pauvre encore en documents positifs concernant la possibilité d'un microbisme latent de la bile vésiculaire chez l'individu normal.

LA BILE DANS LES MALADIES GÉNÉRALES. — Par contre, au cours des maladies générales, cette dernière fut trouvée très fré-

(1) EHRET et STOLZ. Experimentelle Beiträge zur Lehre v. der Cholelithiasis (*Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.* Iéna, 1900, VI, 350-362 ; VII, 372-391).

(2) EHRET. La Bile résiduelle dans la cholélithiase (*XIII^e Congrès internat. de médecine.* Paris, 1900. *Comptes-rendus de la section de thérapeutique*, p. 25).

quement peuplée d'espèces pathogènes variées. Il suffit de jeter un rapide coup d'œil sur les tableaux dressés par LÉTIENNE (1), résumé de ses recherches sur la bile pathologique, pour se convaincre qu'une foule de germes envahissent la vésicule dans un organisme malade. Sur 42 biles examinées, 24 contenaient des microbes; seize espèces différentes sont mentionnées. Depuis les différents échantillons de staphylocoques jusqu'au bacille de Koch, le streptocoque, le tétragène, le pneumocoque, des bacilles indéterminés, tous ces germes sont isolés et cultivés par LÉTIENNE dans la vésicule de sujets ayant succombé à des maladies très diverses. Toutes ces recherches furent pratiquées sur le cadavre, aussi rapprochées que possible, il est vrai, de l'heure du décès, parfois même 15 minutes après la mort. Mais, pour qui connaît actuellement la rapidité des ascensions microbiennes *post mortem* et surtout l'envahissement précoce de nos organes pendant l'agonie, ces résultats, si intéressants soient-ils, devront être l'objet d'une légitime suspicion. FRÄNKEL et KRAUSE (2), d'ailleurs, accusent, dans leurs recherches sur la bile cadavérique, une proportion beaucoup plus faible de résultats positifs, puisque, sur 130 examens, dont 128 pratiqués à l'autopsie, la bile ne renferma de micro-organismes que dans 25 cas.

Peut-on néanmoins penser qu'au cours des infections extra-hépatiques, la bile vésiculaire se peuple de microbes? En plus de l'envahissement agonique, en d'autres termes, et avant ce mécanisme ultime, s'exerce-t-il, de la part du foie, une action d'élimination bactérienne par les voies biliaires? Malgré les expériences concluantes autrefois pratiquées à ce sujet par TRAMBUSTI et MAFFUCCI, par PERNICE et SCAGLIOSI, il ne

(1) LÉTIENNE. *Arch. de Méd. exp.*, 1891. Thèse de Paris, 1891.

(2) FRÄNKEL et KRAUSE. *Bacteriologisches und Experimentelles über die Galle (Zeitschrift für Hygiene und Infectiouskrankheiten. Leipzig, 1899, t. XXII, p. 97).*

semble pas actuellement que la question de l'élimination des microbes par le foie ait reçu confirmation pleine et entière. Déjà THOMAS et SHERRINGTON, dans leurs études sur le bacille virgule, n'avaient pu déceler la présence de ce germe dans les voies biliaires qu'après l'injection de doses mortelles et l'ision préalable des voies d'élimination. GILBERT et DOMINICI arrivent à des conclusions identiques pour le streptocoque, en opérant sur le lapin.

Tout récemment enfin, MÉTIN (1) s'élève contre les idées émises par BIELD et KRAUSE, par PAWLOSKY sur la perméabilité du foie aux microbes; il établit, par une série d'injections microbiennes variées sous la peau du lapin ou dans le torrent circulatoire, la stérilité continue et absolue de la bile des animaux ainsi inoculés.

Malgré la contradiction évidente qui éclate entre les résultats obtenus par ces divers expérimentateurs, entre les faits de laboratoire et la clinique, l'on peut néanmoins conclure que si les constatations microbiennes furent négatives jusqu'ici chez l'individu sain, au cours des infections générales, par contre, lorsqu'il y a accumulation de microbes dans le sang et peut-être altération concomitante des voies biliaires, ces dernières, concourant à la défense de l'organisme, peuvent recéler un certain nombre de micro-organismes.

Dans ces cas d'ailleurs, l'émonctoire biliaire à son tour se laisse parfois envahir par le processus et succombe à la tâche. L'infection, de générale devient locale : l'angiocholécystite apparaît.

LES INFECTIONS BILIAIRES. — Les notions acquises sur les infections biliaires sont bien autrement nettes et précises.

Cette étude, toute à l'honneur de l'Ecole de médecine de Paris, est sortie presque entière des recherches du Professeur

(1) MÉTIN. Elimination des bactéries par les Reins et le Foie (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1900, p. 415).

GILBERT et de ses élèves. C'est grâce à la chaîne ininterrompue de leurs travaux, que la pathogénie autrefois si obscure des angiocholécystites et de la lithiase, nous apparaît si lumineuse aujourd'hui; si bien qu'à l'heure actuelle, il n'est peut-être pas de processus morbides dont la physiologie pathologique paraisse plus simple, plus claire, mieux établie.

Si, avec MONNERET (1), LUTON, BARTH et BESNIER, commence l'histoire clinique sérieuse des *phlegmasies* des voies biliaires, complétée, quelques années plus tard, par l'expérimentation entre les mains de CHARCOT et GOMBAULT, l'on peut dire que l'histoire pathogénique de ces affections prend sa source dans la communication faite par GILBERT et GIRODE en 1890 à la Société de Biologie (2). Malgré la concision extrême de cette note, la question se trouve envisagée dans tous ses détails et sous tous ses aspects.

L'histoire pathogénique des infections biliaires peut être divisée en trois périodes.

Dans la première, GILBERT et GIRODE constatent qu'il y a des microbes dans le contenu des voies biliaires enflammées, ils les spécifient et les décrivent : *période de constatation*.

La seconde période est remplie par les travaux de GILBERT et DOMINICI, de GILBERT et CLAUDE, lesquels s'attachent à reproduire expérimentalement les divers symptômes, les diverses lésions constatés par la clinique: *période d'expérimentation*.

Enfin, avec GILBERT et FOURNIER, commence une troisième période, durant laquelle s'établit peu à peu la notion jusque-là confuse de l'origine microbienne de la lithiase.

Dans leur première note de 1890, GILBERT et GIRODE avaient posé les conclusions suivantes :

(1) MONNERET. Traité élémentaire de pathologie interne, t. I^{er}, 1864.

(2) GILBERT et GIRODE. Contribution à l'étude bactériologique des voies biliaires (*Comptes-rendus de la Soc. de Biol.*, 27 décembre 1890).

« Les voies biliaires, inhabitées à l'état normal, peuvent être envahies par le bacille d'Escherich.

« La présence de ce bacille dans les voies biliaires n'est pas incompatible avec l'intégrité de celles-ci.

« Le bacille d'Escherich est l'un des agents de l'angiocholite et de la cholécystite suppurée. »

Et dès cette époque ils émettaient cette hypothèse : « Il est probable que des maladies profondes, graves et mortelles, qui entraînent une diminution quantitative et une modification qualitative de la bile, ainsi qu'un affaiblissement dans la contractilité des voies biliaires, favorisent l'ascension des bactéries intestinales. »

La confirmation ne se faisait pas attendre. Deux mois plus tard, MARCHIAFAVA (1), BIGNAMI (2), BASTIANELLI (3), déclarent avoir trouvé le *bacterium coli* commune dans les voies biliaires. BOUCHARD (4), CHARRIN et ROGER (5), de leur côté, faisaient les mêmes constatations. La thèse de DUPRÉ, parue sur ces entrefaites, mettait au point les idées acquises, en même temps qu'elle apportait à la question une importante contribution personnelle.

Une seconde communication, faite l'année suivante par GILBERT et GIRODE (6), montrait le rôle prépondérant joué dans les infections par le coli bacille, « le *grand parasite des voies biliaires* », et la possibilité pourtant à d'autres germes, tels que le pneumocoque et le staphylocoque blanc, de s'as-

(1) MARCHIAFAVA. *Bull. R. Accademia di Roma*, 1890-91.

(2) BIGNAMI. Sulla etiologia dell' angiocholite suppurativa (*Bull. di R. Acad. di Roma*, 1890-91. — *Riforma Medica*. Maggio, 1890.)

(3) BASTIANELLI. Reperto batteriologico nel angiocholite suppurativa da calcolosi (*Bull. di R. Acad. di Roma*, 1890-91).

(4) BOUCHARD. *Bull. Soc. Biol.*, 27 déc. 1890.

(5) CHARRIN et ROGER. Angiocholites microbiennes expériment. (*Bull. Soc. Biol.*, 21 février 1891).

(6) GILBERT et GIRODE. Des angiochochites infectieuses suppuratives (*Bull. Soc. Biol.*, 21 mars 1891).

socier dans la production de lésions suppuratives, cholédociques et cystiques.

La liste de ces germes s'accroît bientôt par l'entrée en scène du bacille d'Eberth. Ce germe pathogène, déjà retrouvé à l'état pur par DUPRÉ dans la vésicule biliaire d'un sujet mort vers le 15^e jour d'une dothiéntérie, et dans la bile recueillie au cours d'une opération sur un individu autrefois atteint de fièvre typhoïde, est signalé cette fois par GILBERT et GIRODE comme l'unique agent d'une cholécystite purulente ; la malade était guérie depuis 5 mois d'une fièvre continue, au cours de laquelle l'on avait noté des manifestations douloureuses du côté de la vésicule. L'infection biliaire avait persisté subaiguë, presque latente, pour subitement reprendre une activité nouvelle.

Les constatations de plus en plus nombreuses faites tant en France qu'à l'étranger par RODET, MACAIGNE, LÉTIENNE, LÉVY, NAUNYN, FRENKEL, GILBERT et DOMINICI, CHIARI, MALVOZ, etc., tout en élargissant encore le cadre des infections biliaires, établissent définitivement le bien fondé des premières publications. L'infection biliaire se divise en deux grands groupes : l'infection directe par propagation intestinale, par obstruction, et l'infection secondaire, au cours des maladies microbiennes, par voie sanguine. Dans le premier cas, les germes intestinaux banals deviennent des agents pathogènes ; dans le second, les micro-organismes spécifiques (bacille d'Eberth, vibrion cholérique) se localisent sur les voies biliaires et déterminent la suppuration. Hâtons-nous d'ajouter d'ailleurs que, dans bien des cas, l'infection devient la conséquence d'un double processus, les germes intestinaux venant s'associer aux microbes spécifiques.

Convaincu de cette double origine de l'infection biliaire, d'une part ascendante, par envahissement des voies supérieures par les hôtes normaux de l'intestin ; descendante,

d'autre part, grâce à la pénétration, au cours d'une infection générale, des agents de la septicémie au travers des membranes vasculaires et glandulaires, M. GILBERT s'adresse à l'expérimentation pour reproduire, à l'aide de ces mêmes microbes, et par l'un ou l'autre de ces deux procédés, les lésions observées cliniquement.

Avec DOMINICI, il pratique directement dans le canal cholédoque du lapin l'injection de cultures de coli bacille (1), de streptocoque, de staphylocoque doré et de pneumocoque (2). L'autopsie des nombreux animaux, morts victimes des progrès de l'infection ou sacrifiés quelque temps après l'opération, révéla, dans chaque cas, des lésions macroscopiques ou histologiques de cholédocite, avec cholécystite et angiocholite suppurée toujours très intense.

Dans une autre série d'expériences, GILBERT et DOMINICI provoquent la production d'angiocholites et de cholécystites caractérisées, par l'injection dans les voies biliaires, de germes spécifiques pathogènes : le bacille d'Eberth (3), le bacille virgule (4). Les lésions produites furent identiques aux constatations relatées dans les protocoles d'autopsies humaines.

L'année suivante, GILBERT et CLAUDE (5) étudient plus particulièrement l'action du bacille de Koch sur les voies biliaires. Que ce dernier soit injecté directement dans le cholédoque, ou qu'il parvienne au foie par l'intermédiaire de l'artère hépatique (6), réalisant ainsi le double processus observé en

(1) GILBERT et DOMINICI. De l'angiocholite et de la cholécystite colibacillaire expérimentale (*Bull. Soc. Biol.*, 20 janvier 1894).

(2) GILBERT et DOMINICI. Sur l'infection expérimentale des voies biliaires par le streptocoque, le staphylocoque doré et le pneumocoque (*Bull. Soc. Biol.*, 24 février 1894).

(3) GILBERT et DOMINICI. Angiocholite et cholécystite typhiques expérimentales. (*Bull. Soc. Biol.*, 23 déc. 1893).

(4) GILBERT et DOMINICI. Angiocholite et cholécystite cholériques expérimentales (*Bull. Soc. Biol.*, 13 janvier 1894).

(5) GILBERT et CLAUDE. Recherches expérimentales sur la tuberculose des voies biliaires (*Bull. Soc. Biol.*, 21 décembre 1895).

(6) GILBERT et CLAUDE. Tuberculose expérimentale du foie par l'artère hépatique (*Bull. Soc. Biol.*, 10 mai 1896).

pathologie, toujours se déclare une angiocholite tuberculeuse. Les lésions ne se localisent pas exclusivement sur l'appareil biliaire. Elles s'étendent fréquemment aux espaces portes ainsi qu'aux lobules. Enfin, dans le cas de pénétration du bacille tuberculeux par l'artère hépatique, la prolifération leucocytaire est telle que les altérations des canalicules biliaires perdent leur caractère de lésions initiales et prépondérantes. Ces caractères distinctifs pourraient être utilisés, chez l'homme, comme éléments de diagnostic, quant à la voie suivie par le bacille de Koch : voie intestinale ou voie sanguine. SERGENT (1), de son côté, aboutissait à des conclusions analogues, dans ses recherches sur la tuberculose des voies biliaires.

Ainsi, par une succession d'expériences rigoureusement conduites, s'éclairait et s'affirmait définitivement la physiologie pathologique, jusqu'alors incertaine, de l'infection biliaire, avec son double mécanisme, ascendant par propagation intestinale, descendant par généralisation sanguine.

Il restait à élucider la pathogénie d'une affection des voies biliaires obstinément obscure, malgré son extrême fréquence, source elle-même d'infections secondaires des plus graves : la lithiase biliaire.

Dès 1886, GALIPPE (2) avait signalé la présence de microbes dans les concrétions de toutes natures de l'organisme, et attiré l'attention sur le rôle probable que joueraient ces germes dans leur formation. A sa suite, divers observateurs, NAUNYN (3), DUFOURT (4), GRÉHANT et MOSLER (5), s'attachè-

(1) SERGENT. Tuberculose des voies biliaires (*Bull. Soc. Biol.*, 1895, p. 354).

(2) GALIPPE. Mode de formation du tartre (*Bull. Soc. Biol.*, 1886, p. 116).

(3) NAUNYN. Die Gallensteinkrankheiten (IX^e Congrès de Médecine int. Wiesbaden, 1891), et Klinik der cholelithiasis (Leipzig, 1892).

(4) DUFOURT. Infection biliaire et lithiase (*Lyon médical*, 16 avril 1893). Infection biliaire et lithiase. Rôle de la Fièvre typhoïde dans l'étiologie de la lithiase biliaire (*Revue de Méd.*, 1893-1894, p. 285).

(5) GRÉHANT et MOSLER. D'après Galliard (*Médecine moderne*, 16 décembre 1893).

rent à démontrer l'existence de microorganismes à l'intérieur des calculs biliaires, et posèrent dès lors la question de l'origine microbienne de la lithiase. La théorie, magistralement développée par NAUNYN, fut reprise par DUPRÉ et LÉTIENNE qui la généralisèrent. « L'on ignorait pourtant et la nature des microbes qui habitent les calculs, et les raisons qui font que « tel calcul est habité, tel autre désert, et l'état de vie ou de « mort des microbes, et le moment de leur apparition dans « les calculs (1). » Ces points importants de la question furent l'un après l'autre éclairés par les recherches de M. GILBERT et de ses collaborateurs.

Avec DOMINICI d'abord, avec FOURNIER ensuite, M. GILBERT se livre à l'examen bactériologique systématique de 70 lithiasiques. Il montre que l'hôte le plus assidu des calculs est aussi le parasite le plus fréquent des voies biliaires : le coli bacille; d'autres germes, cependant, peuvent être rencontrés également, notamment le bacille d'Eberth; le fait ne tarda pas à être confirmé (2).

Le bacille d'Escherich peut rester vivant ou mort au centre des calculs. Dans le premier cas, les calculs sont jeunes; les calculs anciens ne contiennent plus que des cadavres de microbes. Enfin si, parmi les calculs jeunes, certains sont pénétrables, d'autres sont imperméables aux microbes, ces calculs existaient donc dans la bile, avant le développement de la lithiase.

Parallèlement à l'étude bactériologique, GILBERT et FOURNIER (3) poursuivent la réalisation expérimentale de la lithiase.

(1) GILBERT. Note pour servir à l'histoire de la théorie microbienne de la lithiase biliaire (*Arch. gén. de Méd.*, sept. 1898).

(2) HANOT. Note sur diverses variétés de lithiase biliaire (*Soc. Biol.*, 21 déc. 1895, et *Bull. médical*, 22 janvier 1896).

(3) GILBERT et FOURNIER. Lithiase biliaire expérimentale (*Bull. Soc. Biol.*, 30 octobre 1897). — FOURNIER. Thèse de Paris, 1896.

En 1893, GILBERT et DOMINICI (1) notaient déjà, dans la bile vésiculaire d'un lapin sur lequel ils avaient suscité le développement d'une angiocholécystite typhique, l'existence de *petites concrétions verdâtres*. Pendant plusieurs années, les formations obtenues restèrent imparfaites. Enfin, en 1897, GILBERT et FOURNIER recueillent dans la vésicule d'un chien et d'un cobaye, inoculés avec le coli bacille, un petit calcul biliaire parfaitement organisé.

Un résultat aussi heureux leur fut bientôt donné, par l'injection du bacille d'Eberth dans les voies biliaires.

De son côté, MIGNOT (2), au cours de ses recherches expérimentales sur les cholécystites, obtenait chez le cochon d'Inde des calculs biliaires nettement cristallisés.

Le développement de micro-organismes dans la bile amenait donc la précipitation de certains de ses éléments soit par action directe, soit par une angiocholite et une cholécystite légères, et, de ce fait, passant cliniquement inaperçues.

Il y a plus, l'infection locale peut manquer dans certains cas ; les toxines microbiennes suffiront, par elles seules, à créer la cholécystite lithogène (3).

Mais que l'un ou l'autre de ces mécanismes intervînt, l'on était en possession, dans un de ses modes du moins, du déterminisme expérimental de la lithiase chez l'animal. Infection ou intoxication, le fait capital restait acquis néanmoins : à savoir que la lithiase biliaire, quelle que soit son importance, ne représente qu'un des accidents épisodiques de l'un des grands processus qui commandent la pathologie hépatique, l'infection biliaire.

Dès lors, la lithiase biliaire n'est plus le fait d'une consti-

(1) GILBERT et DOMINICI. Angiocholite et cholécystite expérimentales (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 23 décembre 1893).

(2) MIGNOT. Calculs biliaires expérimentaux (*Soc. de Chirurgie*, 10 mai 1877).

(3) CLAUDE (*Soc. de Biol.*, février 1896). — Lésions toxi-microbiennes de la vésicule biliaire. (*Soc. anatomique*, juillet 1896).

tution spéciale de l'organisme, nous sortons enfin de la nébuleuse *idiosyncrasie*, du *tempérament*, si fréquemment invoqués autrefois. Les calculs nous représentent la défense pariétale des canaux biliaires contre une irritation légère et prolongée, réaction en tout comparable à la thrombose, n'ayant d'autre but et d'autre effet que l'englobement de l'agent nocif.

L'infection biliaire peut donc être chronique, sans provoquer d'accidents aigus, bruyants, immédiats et amener néanmoins, à longue échéance, des lésions durables et profondes.

Ces lésions de défense se manifestent encore sous d'autres aspects. Que l'infection chronique et subaiguë atteigne les voies biliaires supérieures, le parenchyme hépatique offrira une réaction chronique, elle aussi; il tentera d'opposer à l'envahisseur une barrière de plus en plus solide, il se sclérosera : la cirrhose biliaire sera réalisée.

La ponction hépatique, sur le vivant; les prises de bile intrahépatique, sur le cadavre, d'autre part, présentent déjà à leur actif un certain nombre d'examen bactériologiques suffisamment probants et concluants, pour affirmer l'exactitude de ce qui paraît être une simple vue de l'esprit.

Tous les cas de ponctions hépatiques pratiquées par GILBERT et ses élèves, sauf un, mettent encore en cause le coli bacille. Le plus typique concerne un cas de cirrhose biliaire hypertrophique, confirmée histologiquement, avec ictère chronique et angiocholite infectieuse oblitérante (1), dans lequel, la ponction du foie pratiquée quatre mois avant la mort et l'examen bactériologique de l'organe à l'autopsie, permirent de déceler le *bacterium coli* commune.

L'angiocholite catarrhale ainsi produite avait persisté trois

(1) GILBERT et FOURNIER. Angiocholite infectieuse oblitérante et cirrhose biliaire hypertrophique (*Bull. de la Soc. de Biol.*), 10 juillet 1897.

ans, ainsi qu'en témoignaient les courbes de la température du malade, et amené par suite la cirrhose.

La lithiasie biliaire, que présentait également le malade, avait peut-être été la cause d'appel pour l'infection, mais il paraît infiniment plus probable que le même envahissement microbien avait déterminé les deux ordres de lésions.

C'est encore le coli bacille que retrouvent par la ponction GILBERT et CASTAIGNE, dans un foie atteint de cirrhose biliaire hypersplénomégalyque.

Les travaux parus depuis sur la physiologie pathologique de l'infection biliaire ne sont que des reproductions, ou des confirmations des recherches précédentes. Dans une des dernières revues d'ensemble parues sur la cholécystite purulente, EHRET et STOLZ (1) divisent leur étude clinique en 2 parties, la cholécystite lithiasique et la cholécystite typhique, reprenant et corroborant les conclusions établies par les auteurs français.

De cet historique, indiqué à grands traits, ressort une notion fondamentale dans la pathogénie des affections biliaires : l'infection à tous ses degrés, toujours présente à l'origine des accidents, et sa conséquence inévitable et primordiale : l'angiocholécystite.

L'infection est-elle aiguë, des lésions suppuratives ou catarrhales s'établiront : l'angiocholite, la cholécystite, l'angiocholécystite purulente.

L'infection, au contraire, affecte-t-elle une marche chronique, alors apparaîtra toute une série de types morbides résultant de l'intensité plus ou moins grande de la réaction organique : les ictères chroniques, les cirrhoses biliaires, la lithiasie.

Sans doute, dans ce vaste plan reliant entre elles toutes

(1) EHRET et STOLZ. *Experim. Beiträge z. Lehre v. d. Cholelithiasis* (*Mitt. a. d. Grenzgeb.* Iéna, 1901, VIII).

les lésions si diverses provoquées par l'infection biliaire, il est encore bien des points qui n'ont pas reçu la confirmation bactériologique, les examens les plus minutieux étant restés jusqu'ici négatifs. « Mais l'impossibilité de trouver des germes ne prouve rien contre la nature infectieuse de la maladie, étant donnée la difficulté de la recherche bactériologique chez le vivant et, d'autre part, la longue durée de la maladie et l'époque tardive à laquelle se font les autopsies (1). »

D'ailleurs, rien ne prouve qu'une technique plus parfaite, qu'une étude bactériologique plus complète, n'arriveront à combler les nombreuses lacunes laissées par les recherches précédentes. C'est le but que, pour une faible part, nous avons tenté de réaliser, par l'introduction dans l'étude du microbisme biliaire, des micro-organismes anaérobies.

(1) GILBERT. Notice sur les titres et travaux scientifiques du Pr Gilbert. Masson, 1901.

CHAPITRE II

LES AGENTS MICROBIENS

§ 1^{er}. — *LES GERMES ANAÉROBIES*

Esquisse historique. — Leur rôle dans la pathologie. — Technique des ensemencements. — Description des micro-organismes.

ESQUISSE HISTORIQUE. — Dès 1861, les admirables travaux de PASTEUR annonçaient qu'il existait des organismes inférieurs, vivant et se multipliant à l'abri de l'oxygène de l'air. Il n'est plus besoin de décrire actuellement son procédé primitif de culture, aujourd'hui classique : l'ébullition du milieu nutritif, pendant une demi-heure au moins, qui expurgeait le liquide de la presque totalité de l'air s'y trouvant dissous. On sait les résultats qu'obtint ainsi cet auteur, dans ses études sur la fermentation du tartrate de chaux droit et du lactate de chaux (1). Quelques années plus tard, par un dispositif spécial, PASTEUR obtenait l'extraction de l'oxygène de ses tubes de culture au moyen d'une machine pneumatique à mercure; et avec JOUBERT et CHAMBERLAND(2), il isolait et cultivait le premier microbe pathogène anaérobie : le vibron septique.

Ces recherches avaient ouvert la voie. A leur suite, bon nombre d'expérimentateurs s'ingénierent à isoler et cultiver

(1) PASTEUR. *Comp.-rend. de l'Ac. des Sc.*, LVI, p. 416, et *Etudes sur la bière*, pp. 274 et 282.

(2) PASTEUR, JOUBERT et CHAMBERLAND. La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie (*Bull. de l'Ac. de Médecine*, 2^e série, t. VII, p. 432).

ces germes si spéciaux, et, pour ce faire, imaginèrent une foule de techniques, de méthodes plus ou moins pratiques, lesquelles n'avaient qu'un but : débarrasser le bouillon nutritif de toute trace d'oxygène. La multitude de ces procédés de culture peut aisément être ramenée à trois grands types principaux : mécaniques, chimiques, biologiques.

En effet, certains bactériologistes (1), continuant la tradition de PASTEUR, chassent l'air de leurs ballons, soit par l'ébullition, soit par la trompe à eau ou la machine pneumatique ; ou bien, ainsi que, pour la première fois, le réalisent LACHOWITZ et NENKI (2), ils déplacent l'air de leurs milieux, au moyen d'un courant de gaz inerte. Ce gaz, qui tout d'abord était l'hydrogène, a été parfois remplacé par l'acide carbonique, le gaz d'éclairage (3), l'acétylène, etc.

D'autres expérimentateurs, au contraire, utilisent les propriétés réductrices que possèdent certains corps vis-à-vis de l'oxygène, pour obtenir dans leurs cultures une anaérobiose plus parfaite encore. Que ce corps soit l'acide pyrogallique (4), le glucose (5), le formiate de soude, le sulfoindigotate (6), ainsi qu'on en trouve mentionné l'emploi successif, toutes ces techniques relèvent d'un même principe chimique.

Enfin, s'ouvre une nouvelle et troisième voie, basée cette fois sur la connaissance du rôle considérable, joué dans certaines fermentations, par les espèces microbiennes avides d'oxygène. Cette notion, due encore à PASTEUR, de l'absorp-

(1) NENKI. Beiträge zur Biologie der Spaltpilze. — MAX GRÜBER. Eine Methode der Kultur anaerober Bakterien nebst Bemerkungen zur Morphologie der Buttersäuregährung (*Centr. für Bakter.* Bd. 1887). — ROUX. Sur la culture des microbes anaérobies (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1887 et 1888).

(2) LACHOWITZ et NENKI. *Archives für die gesamte Physiologie*, 1884.

(3) WURTZ et FOUREUR. Note sur un procédé facile des cultures de micro-organismes anaérobies (*Arch. de Méd. exp.*, 1889, n° 4, p. 523).

(4) NENKI. *Loc. cit.*

(5) LIBONIUS. Beiträge zur Kenntniss der Sauerstoffbedürfnisse der Bakterien (*Zeitschrift f. Hygiene*. Bd. 1, 1886).

(6) KITASATO et WEYL. Zur Kenntniss der Anaëroben. (*Zeitschrift. f. Hyg.* Bd. VIII, 1896).

tion rapide et intégrale de toute trace d'oxygène par les infiniment petits (1), est utilisée bientôt pour la culture des anaérobies. LIBORIUS s'adresse au proteus, ROUX au bacillus subtilis.

Que l'on ajoute à ces différentes méthodes les manipulations diverses destinées simplement à s'opposer à tout accès de l'air et variant, bien entendu, pour chaque observateur, huile de vaseline, paraffine (2), lamelles de mica, plaques de verre stérilisées (3), milieux en couches épaisses (4), milieux profonds en espaces clos (5), l'on pourra se faire une idée du nombre respectable des techniques employées. Cette longue liste est par elle-même le témoignage de l'insuffisance ou de l'incommodité des moyens qu'elle énumère. Chacun d'eux en effet est passible de grands reproches.

Les appareils compliqués sont délicats et coûteux. Les milieux liquides, ne pouvant être utilisés qu'une seule fois, sous faute de n'être plus en anaérobiose, ne peuvent servir à l'isolement d'espèces diverses, mais seulement à la culture d'un germe dûment reconnu et isolé.

L'emploi du vide et d'une matière gazeuse inerte ne permet ni l'examen microscopique, ni le réensemencement des colonies, au fur et à mesure de leur développement. Ajoutons à ce grave inconvénient l'action parfois nuisible du gaz employé sur le germe ensemencé. Seuls les milieux solides et transparents en couches profondes, ainsi que l'avait conçu LIBORIUS, en emprisonnant et en isolant les uns des autres chacun des germes ensemencés, étaient utilisables pour l'étu-

(1) PASTEUR *Loc. cit.*

(2) KASPARECK. Ein einfacher Luftabschlussflüssiger Nährböden beim cultiviren anaerober Bakterien (*Cent. f. Bakt.* Bd. XX, p. 436).

(3) SAN FELICE. Untersuchungen über anaërobe Mikroorganismen (*Zeitschrift f. Hyg.* Bd. XIV).

(4) HESSE. *Deutsch. Med. Woch.*, 1885, n° 14. — LIBORIUS. *Loc. cit.*

(5) ROUX. *Loc. cit.* — VIGNAL. Sur un moyen d'isolation et de culture des microbes anaérobies (*Ann. de l'Institut Pasteur*, t. V, p. 538).

de des produits pathologiques toujours complexes et polymicrobiens. Malheureusement l'auteur de la méthode perdait lui-même le bénéfice de ces avantages, par l'association à celle-ci d'autres dispositifs compliqués, tels que l'expulsion des cylindres d'agar en boîte de Piétri (détruisant ainsi les espèces lentes à se développer) et l'étalement du milieu en couche mince dans une atmosphère gazeuse inerte, condition qui empêchait toute différenciation entre les anaérobies stricts et les anaérobies facultatifs si nombreux.

Malgré leurs inconvénients multiples, ces diverses techniques, la combinaison et l'association des divers procédés qu'elles mettaient en œuvre, telle l'ébullition dans le vide, avaient donné entre les mains de leurs auteurs d'importants résultats. Successivement étaient apparus le vibron septique, le bacille du tétanos, le bacille du charbon symptomatique.

C'était peu, comparativement à la nomenclature si importante et chaque jour plus chargée des germes aérobies. Aussi les anaérobies restaient-ils des microbes bien à part, hautement spécifiques, à la recherche et à la culture extrêmement malaisées.

Sur ces entrefaites, frappé des résultats inattendus et contradictoires que donnait l'étude bactériologique de certains pus, de certains exsudats, lesquels, fourmillant de microbes à l'examen direct sur lames, ne fournissaient en milieux usuels qu'une culture extrêmement pauvre, parfois même négative, VEILLON entreprit dans ces divers produits pathologiques la recherche des anaérobies.

En possession, grâce à quelques modifications apportées à la technique de LIBONIUS, d'une méthode d'ensemencements pratique et peu coûteuse, il reprit, avec ses collaborateurs du laboratoire de l'hôpital des Enfants-Malades, une étude bactériologique systématique et complète des principales suppu-

rations, étude encore actuellement poursuivie et qui ouvre à la microbiologie une ère toute nouvelle.

RÔLE DES ANAÉROBIES DANS LA PATHOLOGIE. — Les premiers résultats de VEILLON datent de 1893 (1). Dès cette époque, il montre avec ZUBER la fréquence et la variété extrême des microbes anaérobies dans les pus gangréneux et fétides.

Leurs travaux personnels, les recherches successives de RIST, HALLÉ, GUILLEBOT, COTTET, TISSIER, JEANNIN, etc., étendaient bientôt le champ d'action des germes anaérobies, faisant de ces micro-organismes des agents pathogènes aussi fréquents, aussi importants que les microbes aérobies.

« Ce sont, en effet, les principaux agents de toute une série
« d'affections de nature gangréneuse et putride, en particulier
« de celles qui prennent naissance au voisinage des cavités
« naturelles du corps humain, aériennes ou digestives (2). »

Les otites (3), les mastoïdites, les thromboses septiques, les abcès crâniens et cérébraux, les embolies septiques, reconnaissent pour cause les germes anaérobies. Ils provoquent autour de l'œil, au niveau des glandes lacrymales ou dans l'orbite, des phlegmons à caractères putrides, causent certains cas de sinusites, de caries dentaires, de phlegmons du plancher de la bouche; certaines angines et certains phlegmons de l'amygdale n'ont pas d'autre origine.

Se localisent-ils sur l'appareil respiratoire, éclatent alors la gangrène pulmonaire (4), les pleurésies putrides.

L'appareil génital de l'homme et de la femme offre de nombreuses portes d'entrées à ces germes, *qui existent sur leurs muqueuses saines ou malades*. Le canal génital de la

(1) VEILLON et ZUBER. Sur un microcoque strictement anaérobie dans les suppurations fétides (*Bull. de la Soc. de Biol.*, juillet 1893).

(2) VEILLON. Les Microbes anaérobies en pathologie (*Comptes-rendus du XIII^e Congrès de Médecine*. Paris, 1900. *Médecine de l'Enfance*, p. 594).

(3) RIST. Les Infections d'origine otique. Th. de Paris, 1898.

(4) GUILLEBOT. La Gangrène pulmonaire. Th. de Paris, 1899.

femme, à l'état sain, contient toujours certaines espèces anaérobies (1).

Que, sous certaines influences, leur virulence soit exagérée, ce microbisme normal deviendra pathologique, entraînant des suppurations vulvaires, des abcès périutérins, créant enfin certaines formes particulièrement graves d'infection puerpérale (2).

Chez l'homme, ce sont les infiltrations d'urine (3), les abcès urinaires et leurs complications vésicales ou rénales, les cystites (4).

Leur pullulation, à l'état normal, dans le tube digestif (5), rend compte de leur fréquence dans les suppurations à point de départ intestinal, les gangrènes et les abcès appendiculaires en particulier, avec leurs complications immédiates de péritonite septique localisée ou diffuse, ou leurs complications à distance de suppurations hépatiques ou pleurales. Au voisinage même de l'appareil digestif, ces mêmes microbes peuvent être les agents de la transformation purulente de certains kystes (kyste ovarique, kyste hydatique).

« Ainsi, dit VEILLON (6), dans tous les domaines de la pathologie humaine, les anaérobies interviennent activement et les études ultérieures ne peuvent, croyons-nous, que montrer encore mieux l'étendue de leur rôle. Des recherches encore en cours tendent à démontrer que, au moins

(1) HALLÉ. Recherches sur la bactériologie du canal génital de la femme (état normal et pathologique). Th. de Paris, 1898.

(2) C. JEANNIN. Etiologie et pathogénie des infections puerpérales putrides. Th. de Paris, 1902.

(3) COTTET. Recherches bactériologiques sur les suppurations péri-urétrales. Thèse de Paris, 1890. — ALBARRAN et COTTET. Note sur le rôle des microbes anaérobies dans les infections urinaires (*Congrès d'urologie*, 1898).

(4) HARTMANN et ROGER. Contribution à l'étude bactériologique des cystites (*Presse médicale*, 19 nov. 1902, p. 1107).

(5) TISSIER. Recherche sur la flore intestinale normale et pathologique du nourrisson. Th. de Paris, 1900.

(6) VEILLON. *Loc.cit.*

dans quelques cas, ces organismes sont *les hôtes habituels* des cavités ouvertes, telles que le tube intestinal, ce qui expliquerait la nature spéciale fétide des suppurations autour de cet organe. »

§ II. — *TECHNIQUE*

A. — *Ensemencements anaérobies*

1^o CHOIX DE LA MÉTHODE. — INDICATIONS A REMPLIR

Pour mener à bien une étude bactériologique complète de la bile à l'état normal ou à l'état pathologique, il nous fallait une méthode réalisant plusieurs conditions indispensables. Considérant par avance la bile saine comme un liquide fort peu microbien, il était de toute nécessité de pratiquer de larges ensemencements. Dans les cas d'infection au contraire, le produit à ensemenecer pouvant être peuplé de micro-organismes nombreux et de variétés différentes, aérobies, anaérobies facultatifs, anaérobies stricts, nous avons besoin de milieux nutritifs permettant le développement simultané ou successif de ces espèces microbiennes si diverses. Il était de toute importance, enfin, de repérer les colonies au fur et à mesure de leur développement, d'isoler et repiquer, aussitôt que possible, les germes, en vue d'une étude biologique ultérieure, certains d'entre eux pouvant n'être doués que d'une très faible vitalité.

La technique de LIBORIUS modifiée par VEILLON nous offrait seule la plupart de ces avantages.

LIBORIUS pratiquait ses ensemencements par dilution dans des milieux solides et transparents en couches profondes. L'ensemencement fait soit avec une ose, soit avec une pipette

dans le milieu encore liquide, il répartissait les germes, en agitant le tube, dans les différentes couches du milieu employé, l'agar, dans le cas particulier, additionné d'un corps réducteur tel que le glucose. La zone occupée par les colonies permettait dans la suite de juger de l'influence de l'oxygène sur leur développement.

Malheureusement, ainsi que nous l'avons dit, pour examiner ses colonies, LIBORUS expulsait le contenu de son tube dans une boîte de Pétri stérilisée et divisait le cylindre d'agar en tranches successives au moyen d'un instrument stérile.

Sans doute, ce procédé permettait une différenciation aisée entre les anaérobies facultatifs et les anaérobies stricts, détail d'une haute importance, tous les microbes pathogènes, ainsi que le démontre LIBORUS lui-même, cultivant abondamment à l'abri de l'air; mais il se montrait défectueux, en ce sens que, par l'expulsion de la colonne nutritive dans une boîte de Pétri, étaient fatalement perdues les colonies lentes à se développer. De plus, les réensemencements se pratiquaient forcément à l'air et ce passage à l'oxygène n'était peut-être pas sans exercer une action défavorable sur la vitalité du germe repiqué et son développement ultérieur.

Ces graves défauts sont supprimés totalement par VEILLOX. Pour prendre et repiquer ses colonies, VEILLOX utilise la pipette stérilisée. Allant ainsi pêcher directement le germe au sein même du milieu nutritif, pour le porter soit sous le microscope, soit dans un autre tube de culture, il évite l'action prolongée de l'oxygène de l'air; la prise et le repiquage se pratiquent presque instantanément.

De plus, la colonie une fois puisée, le tube est replacé à l'étuve, dans l'attente d'autres germes plus lents à se développer, et, de cette façon, aucune espèce microbienne, si longue soit-elle à cultiver, ne peut désormais échapper à l'examen.

Il serait certainement exagéré de dire que la méthode, ainsi perfectionnée, est exempte de tout reproche. Le corps réducteur utilisé par LIBORIUS et VEILLON, le glucose, est essentiellement fermentescible; aussi, bien souvent, malgré le soin pris d'obtenir un grand nombre de dilutions, la surproduction de gaz rendra-t-elle inutilisable la majeure partie des tubes ensemencés. Par lui-même, d'ailleurs, le glucose donne fréquemment naissance à des produits acides qui, pour certains auteurs, ne laisseraient pas que de gêner considérablement les germes dans leur développement.

De plus, il ne sera pas toujours aisé de puiser la colonie dans le sein du tube d'agar. Malgré le procédé de GUILLEMOT qui aspire dans la pipette la colonie à examiner, par l'intermédiaire d'un tube en caoutchouc souple, dont une extrémité est fixée à la pipette et l'autre reçue dans la bouche, malgré cette heureuse modification, il sera parfois très difficile d'amener l'extrémité de la pipette en face de la colonie visée. Il est nécessaire de faire usage de pipettes de moyen calibre; les pipettes très fines se brisent trop facilement, les pipettes de gros calibre font parfois éclater la gélose et emportent avec elle un épais cylindre du milieu nutritif. Enfin, en cas de prolifération abondante de la culture, il faudra des prodiges d'adresse, pour éviter, dans cette pêche, d'aller souiller extérieurement la pipette au contact des colonies trop serrées, et d'ensemencer ainsi secondairement et le germe à étudier, et les germes voisins.

Malgré ces quelques inconvénients, la simplicité de la technique, l'appareil peu coûteux qu'elle nécessite, les conditions d'anaérobiose presque parfaite qu'elle réalise, et la différenciation rapide des germes qu'elle permet, en ont fait pour nous, la méthode de choix dans la pratique des ensemencements initiaux et dans l'isolement des germes.

Les nombreux travaux déjà parus nous permettent de

glisser rapidement sur la préparation du milieu et la pratique des ensemencements.

2° PRÉPARATION DU MILIEU

La plupart des germes anaérobies ne cultivant qu'à la température de l'étuve, nous nous sommes servi d'agar sucré distribué dans des tubes à essais de grand modèle, afin d'obtenir une colonne épaisse et de 12 à 15 centimètres de hauteur (1).

Afin d'obtenir un milieu très transparent et d'une composition toujours identique, il importe de le préparer de la manière suivante :

A une gélose à 1 gr. 20 pour 100, préparée avec la macération habituelle de viande de bœuf (500 gr. pour un litre d'eau), on ajoute 5 gr. de sel marin, 10 gr. de peptone et 15 gr. de glucose par litre. La gélose, le sel et la peptone sont ensemble ajoutés à la macération de 24 heures, et le tout est porté à 100° à l'autoclave jusqu'à liquéfaction de l'agar. Après alcalinisation légère, avec une solution de carbonate de soude, l'on porte à 115°-120° pendant une demi-heure environ. L'on refroidit rapidement, tout en agitant le liquide, afin d'éviter qu'il ne fasse prise sur les parois. Une fois la température de 60° atteinte (vérifiée au thermomètre), l'on colle le mélange avec un ou deux blancs d'œuf, et l'on ajoute une solution de glucose de 15 à 20 grammes dans 100 gr. d'eau. Le tout est alors reporté à 120°, pendant un quart d'heure et, si le collage a été bien fait, la filtration sur papier Chardin s'opère ensuite sans difficulté. Le liquide est enfin distribué dans des tubes préalablement passés au four Pasteur, et soumis à une dernière stérilisation à l'autoclave.

(1) Tous les détails qui suivent sont empruntés aux travaux de RIST et de GUILLEMOT, *loc. cit.*

Le milieu doit être clair, transparent, libre de tout grumeau et de réaction franchement alcaline.

3° PRATIQUE DES ENSEMENCEMENTS

Pour pratiquer les ensemencements, l'on mettra fondre au bain-marie une certaine quantité de tubes (de 5 à 10) d'autant plus nombreux que le produit étudié sera plus riche en microbes. Pendant le séjour des tubes au bain-marie, il sera utile d'éviter autant que possible aux bouchons d'ouate d'être humectés par la vapeur d'eau dégagée en abondance : une fois mouillés, ceux-ci se laisseraient aisément traverser et contaminer par les gouttelettes d'eau de condensation. Aussi avons-nous toujours soin, pendant cette opération, de recouvrir nos tubes de capuchons en caoutchouc. La liquéfaction est obtenue, les tubes sont ramenés à une température plus douce, 40° environ, que d'ailleurs l'on apprécie facilement à la main. Le premier tube reçoit le liquide à ensemercer, à l'aide d'une pipette stérilisée ; l'on agite vivement, afin d'obtenir une répartition uniforme des germes dans le milieu nutritif. On aspire dans la pipette une certaine quantité du mélange obtenu que l'on transporte dans le second tube, et successivement, par dilutions progressives, est ensemencée la série des tubes préparés. Aussitôt ensemencé, le tube doit être solidifié brusquement et, à cet effet, immergé dans l'eau froide. Il ne reste plus qu'à étiqueter et numérotter les tubes, avant de les porter à l'étuve à 37°.

4° ISOLEMENT ET REPIQUAGE

En se refroidissant, la partie supérieure de la colonne de gélose dissoute, absorbe de l'air. Le cylindre d'agar se trouve donc divisé en trois zones : une zone aérée toute superficielle qui n'excède pas deux centimètres de hauteur ; une

zone profonde totalement dénuée d'oxygène; une zone intermédiaire, enfin, ou moyenne.

Dans la première zone se développeront les aérobies obligés, d'ailleurs peu nombreux. La seconde ne contiendra que les anaérobies stricts.

Quant à la troisième, elle contiendra les anaérobies facultatifs, lesquels d'ailleurs pourront envahir les trois zones simultanément. Ces derniers se reconnaissent aisément, ils n'apparaissent que dans les premières dilutions et précèdent de beaucoup les anaérobies stricts.

Il est nécessaire d'examiner, chaque jour, tous les tubes de culture, non seulement à l'œil nu, mais à la loupe. La date d'apparition des cultures, leur caractère macroscopique, ou microscopique, peuvent dans certains cas, fournir de précieux renseignements. Notons néanmoins de suite que, bien souvent, nous n'avons retrouvé aucun des caractères communément attribués à certaines colonies et donnés comme pathognomoniques, tant pour leur date d'apparition, que pour leur morphologie extérieure.

Nos premières cultures ont toujours été pratiquées en milieu de VEILLON. La colonie ainsi isolée, nous la repiquions en différents milieux, afin d'arriver à une identification aussi complète que possible des espèces microbiennes.

Nous nous sommes servi de gélatine, de sérum, d'agar en surface, de bouillon et de lait.

Pour la gélatine anaérobie, nous avons employé des tubes de LIBORIUS où la gélatine à 10 p. 100, additionnée de 1 et demi de glucose, remplaçait l'agar sucré.

Quant aux autres milieux, nous avons eu recours à l'ancien procédé qui consiste à recouvrir, après ébullition prolongée, la surface de la substance nutritive d'une abondante couche d'huile de vaseline stérilisée.

Nous n'avons que très rarement usé des dispositifs

de Roux (action du vide unie à la dilution du gaz résiduel par un gaz inerte) ou de GUILLEMOT, lequel transforme ses cultures de gélose en cultures en bouillon, par l'insufflation d'une certaine quantité de ce liquide sous le culot du cylindre d'agar.

Les divers repiquages en milieux vaselinés nous ont donné, ainsi qu'à bien d'autres expérimentateurs (1), des résultats excellents, en anaérobiose presque parfaite.

B. — *Ensemencements aérobies*

Concurremment aux ensemencements anaérobies et parallèlement à eux, nous avons, pour chaque cas, utilisé les divers procédés de culture aérobie, tels que bouillon, gélose et gélatine.

Cette étude comparative nous a fourni quelques faits importants à signaler, que nous rapportons plus loin. Mais dès maintenant, nous insistons sur les deux points suivants : outre les nombreux anaérobies stricts que la culture en gélose sucrée profonde nous permet de découvrir, cette même culture nous décèle la présence, dans certaines biles, de germes anaérobies facultatifs, alors que les milieux usuels étaient restés absolument stériles. De plus, dans les cas rares où les deux méthodes donnèrent des résultats positifs, il y eut toujours disproportion flagrante entre la richesse extrême des cultures profondes et la pauvreté des tubes aérobies.

(1) LEGROS. Les Gangrènes gazeuses aiguës. Thèse de Paris, 1902. — NICOLLE. Sur un procédé très simple de culture des microbes anaérobies (*Soc. Biol.*, 14 nov. 1902).

C. — *Inoculations aux animaux*

Les inoculations aux animaux ont été pratiquées pour les microbes aérobies et anaérobies. Elles ont d'ailleurs donné, pour chaque espèce, des résultats peu concluants. Il serait téméraire, du reste, d'inférer de l'innocuité d'une inoculation au peu de pouvoir pathogène du micro-organisme inoculé l'extrême lenteur du développement des germes anaérobies, le grand nombre des réensemencements successifs nécessaires pour obtenir un isolement parfait, peuvent être rendus responsables d'une atténuation marquée dans la virulence du germe. Pour toutes ces raisons, insisterons-nous fort peu sur cette partie de l'expérimentation. Nous l'avons cependant mis en œuvre, autant de fois que l'occasion s'en présentait, cherchant plutôt à affirmer l'identification de l'espèce isolée qu'à en étudier le rôle pathogène.

L'agar sucré n'occasionnant, par sa présence, aucune lésion inflammatoire dans les divers tissus où il fut injecté, nous avons inoculé nos animaux tantôt au moyen de cultures solides, tantôt avec les repiquages en bouillon vaseliné.

§ III. — *DESCRIPTION DES MICRO-ORGANISMES*

Il ne saurait être question de donner ici la description complète de tous les germes rencontrés au cours de nos recherches. Pour les microbes aérobies, l'étude morphologique et biologique en est actuellement à ce point approfondie, que leurs caractères sont pour ainsi dire devenus classiques. Aussi n'envisageons-nous que le côté de la question qui nous est personnel : les micro-organismes anaérobies de la bile.

A. — *Germes anaérobies facultatifs*

Si la plupart des germes pathogènes peuvent être cultivés également à l'air libre et à l'abri de l'oxygène, il en est cependant qui, par leur prédilection pour la vie anaérobie, méritent, malgré la coutume, l'épithète d'anaérobie facultatif, et non celle d'aérobie.

Deux espèces microbiennes, surtout, ont présenté au maximum ce caractère au cours de nos recherches: le coli bacille et l'entérocoque.

1^o COLI BACILLE

Depuis la description d'ESCHERICH (1) d'un microbe doué d'une faible motilité, ne liquéfiant pas la gélatine, formant sur pomme de terre une culture humide, faisant fermenter le sucre de raisin et produisant chez les animaux une maladie rapidement mortelle, les travaux se sont multipliés. Du bacterium coli d'ESCHERICH est sorti tout un groupe de bactéries, dans lequel on distingue plusieurs variétés (2).

A côté du bacterium coli, ce « grand envahisseur des voies biliaires », GILBERT décrit cinq variétés colibacillaires (3) : les para coli bacille.

TISSIER, à côté de la forme commune d'ESCHERICH, trouve dans les selles pathologiques de nourrissons, un coli bacille spécial qu'avec HERMANN et WURTZ, il appelle typhimophe.

(1) ESCHERICH. *Loc. cit.*

(2) ESCHERICH. *Loc. cit.* — MACAIGNE. Le Bacterium coli. Thèse de Paris, 1892. — GILBERT et GRODE. Poisons du coli bacille (*Bull. Soc. Biol.*, 25 février 1893).

(3) GILBERT et LION. Contribution à l'étude des bactéries intestinales (*Bull. Soc. Biol.*, 18 mars 1893).

Nous ne nous sommes pas attaché spécialement à déterminer la variété de coli bacille à laquelle nous avons affaire. Mais, étant donnés les cas observés, dans lesquels le bacille typhique fut signalé dans les voies biliaires, il était de toute importance pour nous, d'arriver à une détermination microbienne précise.

Ayant en permanence en notre possession du sérum de typhique, nous nous sommes, la plupart du temps adressé à ce réactif si sensible. Autrement nous employions le milieu de différenciation récemment décrit par GRUNBAUM et HUME (1), sur lequel le coli bacille seul donne des colonies rouges.

Telle est la facilité du coli bacille à devenir anaérobie que fréquemment, alors que nos cultures ordinaires restaient stériles, nous trouvions en gélose profonde une prolifération active de ce bacille. Son développement est extrêmement rapide : dès la 12^e heure, apparaît un fin piqueté envahissant le milieu sur toute sa hauteur. Ce dernier, de clair et transparent, devient opaque, tant les colonies sont abondantes et serrées. Cette opacité prend le cylindre d'agar depuis le culot jusqu'à l'extrémité libre. La rapidité de développement et l'extension de la culture à la totalité du tube sont pour nous les éléments d'un diagnostic précoce, avant tout examen microscopique, avant tout repiquage. Bientôt (20^e heure) se produisent de nombreuses bulles de gaz, fragmentant la gélose, laquelle exsude par liquéfaction un liquide louche remplissant les intervalles. Cette fermentation pré-

(1) GRUNBAUM et HUME (*British Méd. Journ.*, n° 2163, 14 juin 1902). Le milieu est composé de la façon suivante :

Agar.....	2 grammes,
Peptone.....	2 —
Eau.....	400 c. c.
rendu alcalin par addition de NaOH filtré et stérilisé, additionné de	
Taurocholate (de bile de bœuf).....	5 centigrammes,
Lactose.....	1 gramme,
Solution de rouge neutre à 50 0/0.....	1 centimètre cube.

sente une extrême activité; en 24 heures, les milieux sont devenus complètement acides; les géloses glucosées et tournesolées mettent ce fait en évidence, en virant rapidement au rouge. Il n'est pas rare de noter une odeur fade et acide tout à la fois, à l'ouverture des tubes ainsi fragmentés.

De ce milieu anaérobie, il est facile de repiquer le coli bacille en culture ordinaire, où il reprend avec une extrême activité, en donnant les aspects si souvent décrits.

Ce bacille passe donc de la vie sans air à la vie aérobie et vice versa, en conservant toutes ses propriétés. Peut-être morphologiquement, peut-on noter une plus grande longueur de la bactérie en gélose sucrée profonde.

Les inoculations aux animaux que nous avons tentées avec les divers types colibacillaires trouvés au cours de nos recherches, ont été sujettes aux plus grandes variétés: tantôt l'injection restait sans effet, tantôt elle occasionnait un abcès à pus fétide, tantôt elle amenait la mort de l'animal par infection généralisée.

2^o ENTÉROCOQUE (THIERCELIN) (1).

Ce germe, issu du groupe des streptocoques, fut décrit, sous le nom de *micrococcus ovalis*, pour la première fois par ESCHERICH. Son étude a été reprise par THIERCELIN, qui étendit et fixa nettement l'action pathogène de ce microbe, considéré tout d'abord comme un saprophyte vulgaire. Sa fréquence dans les voies biliaires est des plus remarquables; nos recherches le mettent, à ce point de vue, sur le même plan que le coli bacille. Depuis lors, nous avons eu l'occasion de constater à maintes reprises sa présence abondante dans les voies

(1) THIERCELIN. Sur un diplocoque saprophyte de l'intestin susceptible de devenir pathogène (*Soc. de Biol.*, 15 avril et 24 juin 1899).

pancréatiques et salivaires (1) du chien. C'est un diplocoque à grains arrondis et lancéolés, de volume variable, les uns très petits, les autres volumineux, dont quelques-uns sont entourés d'une capsule très nette. Disposés souvent en flamme de bougie, les éléments sont opposés par leur partie pleine, décrivant entre eux un angle plus ou moins ouvert, c'est donc, dans ces cas, plus un cocco-bacille qu'un coccus. Cette forme s'accroît dans les cultures jeunes en bouillon, où le germe se présente en ovale allongé, terminé par des extrémités arrondies, groupé en amas, en diplocoques, parfois en courtes chaînes ne dépassant pas 4 à 5 éléments.

Dans les cultures sur milieu solide, la disposition en amas devient la règle. Les éléments ne sont pas collés les uns les autres, mais semblent séparés par une substance homogène. D'ailleurs, même dans les amas les plus considérables, la formation diplococcique subsiste, il est aisé de s'en convaincre par un examen attentif; très fréquemment, nous avons noté de courtes chaînes, dans lesquelles la division se faisait perpendiculairement à l'axe longitudinal, détails autrefois déjà signalés par ESCHERICH.

Dans les cultures un peu vieilles, dans les milieux anaérobies, le coccus s'allonge et devient un diplococco-bacille.

Il garde énergiquement et régulièrement les diverses colorations et reste coloré par la méthode de Gram.

Sa culture en anaérobiose se fait aisément et son développement est des plus marqué à l'abri de l'air. Bien souvent, notre technique en gélose profonde a permis de le retrouver dans des produits pathologiques où la méthode habituelle d'ensemencement était restée sans résultats. Ce caractère anaérobie a été

(1) GILBERT et LIPPMAN. Le Microbisme pancréatique normal (*Soc. de Biol.*, 30 janvier 1904). — Le Microbisme salivaire normal (*Ibid.*, 20 février 1904).

nettement démontré et confirmé par THIERCELIN tout récemment (1).

Aussi, cet auteur conseille-t-il de pratiquer les premières cultures de ce coccus en milieux anaérobies. Son repiquage aérobic se fait sans difficulté. L'isolement en anaérobiose paraît lui donner une activité nouvelle, une vitalité plus grande.

En gélose sucrée, apparaissent en 24 heures de fines colonies lenticulaires, blanchâtres, régulières, à bords nettement découpés. Lorsque l'ensemencement a été abondant, les colonies innombrables remplissent le cylindre d'agar dans sa totalité, troublant ainsi la transparence première du milieu. Mais jamais, quel qu'en soit le nombre, l'on n'observe de production de gaz et de fragmentation de la gélose. En cas d'ensemencement discret, les colonies sont moins serrées et plus caractéristiques. Leur volume s'accroît, leur forme lenticulaire et discoïde s'accroît. Il n'est pas de zone de la gélose que ces colonies ne puissent occuper; il nous est arrivé d'en trouver à la superficie du milieu, ou, bien au contraire, dans la profondeur du tube, en anaérobiose stricte.

En gélatine sucrée, ensemencée après liquéfaction préalable du milieu, les colonies sont plus lentes à se développer, l'on perçoit au bout de deux ou trois jours de petits points troubles et nébuleux, qui, peu à peu, augmentent de volume, sans jamais amener de liquéfaction.

Sur gélatine vaselinée ensemencée par stries, se développe au bout de quelques jours, tout autour du trait d'inoculation, comme une dentelle élégante de colonies blanchâtres, sans liquéfaction toutefois.

La culture sur lait ou bouillon vaseliné est beaucoup plus rapide et abondante. En 24 heures, le lait devient acide et se

(1) THIERCELIN. Moyens d'isolement de l'Entérocoque (*Soc. Biol.*, 1^{er} août 1902).

coagule en masse, sans que, par la suite, l'on puisse noter de rétraction du caillot. Le bouillon présente, à la même époque, un trouble uniforme en ondes soyeuses, sitôt que l'on agite le tube. Bientôt se forme un dépôt visqueux et blanc qui s'élève sous forme de vrille, sans se désagréger, lorsque l'on secoue la culture; le bouillon est alors redevenu clair, et reprend sa limpidité primitive en quelques jours.

Ces mêmes caractères, peut-être moins accusés, se retrouvent en cultures aérobies. Sur gélose couchée ordinaire, l'on note, après 24 ou 36 heures d'étuve, un semis de fines colonies blanchâtres, peu transparentes. Leur diamètre augmente pendant 2 ou 3 jours, puis l'accroissement s'arrête. En cas d'ensemencements larges, l'agglomération des colonies arrive à former une nappe mince, légèrement transparente; en cas contraire, les petites colonies, larges de 2 à 3 millimètres, restent séparées les unes des autres. Plus la culture est âgée, plus les colonies perdent de leur éclat, elles s'effacent, pâlisent et leur repiquage donne un semis de granulations en gouttes de rosée, comparables en tous points à celles du pneumocoque. L'eau exsudée de la gélose se trouble en 24 heures et ne s'éclaircit que 6 à 8 jours plus tard, avec formation d'un dépôt épais, floconneux et visqueux.

Sur pomme de terre, trois ou quatre jours après l'ensemencement, apparaissent des points gris, ternes, dont la confluence donne bientôt un voile mince, gris et mat.

La glycérine, le glucose et la lactose exercent une action favorable incontestable sur le développement de l'entérocoque. En présence des peptones, il produit de l'acide lactique, de l'acide acétique et un peu d'acide valérianique, mais il n'attaque ni le blanc d'œuf, ni la fibrine.

Contrairement aux résultats observés par THIERCELIN et CHEVREY, les entérocoques que nous avons isolés, soit dans la bile, soit dans les liquides suppurés ou non de cholécystite,

ne se sont nullement montrés pathogènes, à quelque dose qu'ait été pratiquée l'inoculation.

3° SARCINES

La présence de sarcines a été déjà mentionnée dans différents segments du tube digestif. TISSIER décrit plusieurs variétés de sarcines, qu'il rencontre dans les selles de nourrissons, mais il considère ces éléments comme très rares et dont l'apparition doit être liée à une infection du contenu intestinal.

Dans un cas de cholécystitelithiasique non suppurée, nous avons isolé un de ces micro-organismes si caractéristiques.

Le troisième jour qui suivit l'ensemencement du contenu vésiculaire en question, s'était développée, dans la zone inférieure du tube, une colonie jaune, régulière, lenticulaire, aux contours nettement délimités, sans production gazeuse aucune.

L'examen microscopique révéla un agglomérat particulier de cocci assez volumineux, fortement teintés par la fuschine, disposés le plus souvent en diplocoque aux éléments inégaux séparés par une mince fente claire; ils formaient par places de courtes chaînettes, des tétrades, parfois même des paquets cubiques très particuliers. Jamais il ne nous fut loisible de trouver un coccus isolé.

La méthode de Gram décolorait ces formes microbiennes.

Les repiquages en gélose glucosée profonde donnèrent une nuée de petites colonies, du volume d'une tête d'épingle, mais aux contours nets et limités, ne produisant pas de trouble uniforme du milieu.

Sur gélose ordinaire inclinée, apparaissent, au bout de 3 ou 4 jours, de petits points d'un gris bleuâtre, de consistance élastique, avec la formation d'un fin dépôt pulvérulent, pro-

jeté contre la paroi du tube, sans trouble de l'eau de condensation.

Le bouillon peptoné se troubla très légèrement, mais il se produisit, au fond du tube, un fin dépôt, en grumeaux fibrino-élastiques, qui s'accusa davantage en bouillon gluco-glycériné.

Le laitensemencé devint acide en quelques jours et présentait une légère coagulation.

La gélatine tant anaérobie qu'aérobie n'offrit aucune liquéfaction.

Malgré la décoloration par la méthode de Gram, nous avons rapproché cette sarcine de la *sarcina minuta* (de BARY), nous fondant sur les trois caractères suivants : trouble léger des milieux liquides, non-liquéfaction de la gélatine, formation de paquets typiques sur les divers milieux employés.

B. — *Germes anaérobies stricts*

Il ne pouvait entrer dans le plan de nos recherches de faire une étude biologique complète des micro-organismes anaérobies que nous rencontrions. C'était là œuvre pure de bactériologiste, et l'on sait l'extrême longueur de ce genre d'expérimentation. Cette étude n'offrait d'ailleurs au point de vue médical, le seul que nous nous proposons, aucune espèce d'intérêt. Nous nous sommes efforcé surtout de démontrer l'existence dans la bile normale ou pathologique de micro-organismes anaérobies. Ayant eu la bonne fortune de rencontrer, d'une façon presque constante, des germes déjà signalés, l'identification nous en a été singulièrement facilitée par les descriptions antérieures d'auteurs employant une technique en tout semblable à la nôtre. L'on comprendra donc

que nous nous bornions à une rapide énumération des nombreux anaérobies que nous avons trouvés, n'insistant que sur quelques détails se rattachant plus spécialement à notre sujet.

1^o BACILLUS FUNDULIFORMIS (THÉTOÏDE).

Cet organisme, trouvé pour la première fois par VEILLON et ZUBER (1) dans le pus d'une ostéo-arthrite purulente, a été surtout étudié et identifié par HALLÉ (2). Signalé par cet auteur dans le vagin à l'état sain, dans l'exsudat des rétentions placentaires, dans le pus des bartholinites ; retrouvé par RIST et GUILLEMOT dans le pus de certaines mastoïdites, dans les foyers de gangrène pulmonaire, isolé par COTTET dans les infiltrations d'urine et les suppurations périurétrales, par JEANNIN dans de nombreux cas d'infections putrides et de septicémies gazeuses puerpérales, ce germe est, parmi les anaérobies, l'un des plus répandus dans notre économie. La fréquence extrême avec laquelle nous l'avons rencontré, au cours de nos recherches, nous fait un devoir de lui donner la première place dans notre description.

Véritable microbe protégée, le funduliformis offre une multiplicité d'aspects, une variation morphologique telle que les premiers observateurs ont cru bien souvent s'être abusés et avoir pris pour une bactérie ce qui n'était qu'une impureté de la gélose.

A la longue seulement, s'est imposée la conviction que les différents micro-organismes ainsi décrits n'étaient que les multiples aspects pris par une seule et même espèce microbienne. Ce bacille, en effet, se présente, dans le pus de provenance humaine et dans les sécrétions d'où il a été isolé, sous la forme d'un bâtonnet généralement un peu incurvé.

(1) VEILLON et ZUBER. Sur quelques microbes strictement anaérobies ; leur rôle en pathologie (*Soc. de Biol.*, mars 1897).

(2) HALLÉ. *Loc. cit.*

Dans le pus, on le trouve soit dans les leucocytes, où il forme de petits amas, soit disséminé entre les cellules. A côté de ces formes bacillaires assez fines, prenant mal et inégalement les couleurs, l'on trouve d'autres fois un ovoïde allongé, dont les parties teintées sont tantôt les extrémités, tantôt le centre, ce qui lui donne une analogie assez grossière avec la lettre grecque Θ . Aussi RIST et GUILLEMOT lui avaient-ils donné le nom de thétoïde.

Mais c'est surtout dans les cultures qu'il atteint une multiplicité d'aspects absolument extraordinaires. C'est tantôt un bacille incurvé et mal coloré, ainsi que dans les exsudats et le pus; tantôt, et dans le même tube, dans la même colonie parfois, une bactérie beaucoup plus volumineuse, se rattachant aux précédentes par toute une série d'intermédiaires.

Il devient tortueux, se renfle aux extrémités, s'élargit et, trapu, prend des aspects de massues, de larmes. Ces formes sphériques atteignent parfois un volume considérable (un tiers de leucocyte environ); ce sont alors de gros utricules sphéroïdaux, d'aspect granuleux, se colorant mal; les granulations elles-mêmes disparaissent alors complètement.

D'autres fois, au contraire, il s'allonge; des grains colorés se répartissent en séries d'une de ses extrémités à l'autre, au nombre de 4 ou 5; il s'étrangle en son milieu et au niveau de cet étranglement, l'on observe une sorte d'anneau plus fortement teinté. Ce développement en longueur s'exagère encore, ce n'est plus un bacille que l'on a sous les yeux, mais un long filament flexueux, parfois bifurqué, avec certains points renflés et plus colorés. Enfin, ses extrémités peuvent s'étendre à l'exagération; elles se bifurquent, se dilatent ensuite pour se réunir par de fins tractus. Cette disposition ramifiée et élégante ressemble à s'y méprendre aux dispositions prises parfois par un micro-organisme isolé et étudié par TISSIER : le *bacillus bifidus*.

L'on peut, en somme, ramener à 2 types principaux les formes si variées prises par le funduliformis : formes sphériques, formes longues, selon que l'exagération du développement a porté sur l'un des diamètres ou sur l'autre. Ces deux types, si divers d'aspect, en avaient imposé autrefois pour deux espèces différentes, il n'en est rien ; comme nous allons le voir, aucun caractère biologique de culture ne permet de les différencier l'un de l'autre ; de plus, nous avons nous-même pu saisir sur le vif des formes de transition entre l'un et l'autre de ces deux extrêmes, et cela dans le même tube de culture. Nous identifions donc complètement le théthoïde et le funduliformis, ainsi que l'ont déjà fait avant nous GUILLEMOT, JEANNIN et tout récemment NICOLLE et REMLINGER (1). Néanmoins, nous conserverons, pour plus de commodité, dans le cours de notre étude, les qualificatifs de funduliformis pur ou funduliformis théthoïde, selon que nous aurons affaire aux formes longues ou aux formes sphériques.

Ces divers aspects ne nous ont aucunement paru dépendre de phénomènes d'involution ; nous les avons, en effet, aussi bien rencontrés dans les cultures jeunes que dans les cultures âgées. Rien ne permet de prédire, ni dans la forme de la culture, ni dans l'aspect du milieu nutritif, ni dans la durée du séjour à l'étuve, quelle forme va révéler l'examen microscopique. D'ailleurs, bien souvent, diverses formes sont mélangées dans la même préparation et, à côté de bacilles fins, se présentent des éléments branchus ou de grosses masses sphériques.

Aucune substance colorante n'a le pouvoir de teindre uniformément ce micro-organisme ; le Ziehl nous a semblé donner les meilleurs résultats, et pourtant certaines races fundulifor-

(1) NICOLLE et REMLINGER. *Traité de technique microbiologique*. 1902.

miennes ont résisté à un séjour prolongé dans ce liquide, affectant un aspect granuleux à peine teinté. La méthode de Gram le décolore toujours. Le funduliformis nous a paru immobile, dans tous les milieux où nous l'avons observé.

Cet organisme est un anaérobie strict, jamais le repiquage en milieu aérobie n'a donné de résultats positifs.

En agar sucré profond, il pousse avec une excessive lenteur. Le chiffre de 6 jours, noté par HALLÉ, nous a paru encore au-dessous de la réalité : certains de nos échantillons ne se sont développés qu'en 8 et même 10 jours. Dans les réensemencements, il apparaît plus rapidement et, au bout d'un à deux jours, ses colonies deviennent déjà visibles.

Jamais, même séparées, elles n'atteignent un gros développement. De couleur blanc-jaunâtre à l'œil nu, elles apparaissent, au microscope, sous un faible grossissement, comme de petits disques sombres, lenticulaires, arrondis, ternes d'aspect et à bords nettement délimités, rappelant assez bien les colonies de gonocoque poussées en profondeur dans les plaques d'agar.

La culture s'arrête à 1 ou 2 centimètres au-dessous de la surface de l'agar glucosé. Les colonies superficielles sont souvent plus volumineuses que celles de la profondeur.

Telles sont, en quelques mots, et d'après HALLÉ, les caractères des colonies du funduliformis sur gélose sucrée.

Il y aurait quelques différences entre cette description et celle que donnent RIST et GUILLEMOT de la culture, en ce même milieu, du bacillus thétoïdes.

Le développement en est plus rapide (48 heures) et se fait sous forme de colonies blanchâtres et translucides. Celles-ci acquièrent, en quelques jours, un volume considérable; elles prennent alors un aspect caractéristique : ce sont des disques ou des ménisques biconvexes, à bords très régulièrement circulaires, nets, minces et tranchants. La surface semble légère-

ment granuleuse ; au centre des colonies un peu grosses, l'on perçoit fréquemment une tache ronde d'une coloration un peu plus foncée.

Nous avons trouvé indifféremment et pour les colonies funduliformiennes, et pour les colonies thétoïdiennes, l'un ou l'autre de ces aspects en gélose profonde. Nous n'avons donc jamais pu tirer aucune déduction de la variété morphologique de la colonie à l'espèce bacillaire qu'elle contenait, les funduliformis les plus typiques donnant nettement la colonie spéciale, attribuée, par certains observateurs, au thétoïdes.

Nous n'avons que très rarement noté le développement de gaz, et jamais assez abondant pour causer la fragmentation du milieu. Dans ces cas, les tubes de cultures offraient une odeur légèrement fétide.

La gélatine sucrée, à la température de 27°, est toujours restée stérile et, sur bouillon sucré et vaseliné, nous n'avons obtenu qu'un développement très peu marqué, produisant un trouble léger dans les premiers jours, auquel succède un fin précipité.

Nous avons inoculé ce germe par diverses voies, à des animaux différents. Après une légère induration, au niveau du point de l'injection, nous n'avons jamais pu constater aucun trouble, même passager, chez les sujets en expérience. Récemment encore, nous avons introduit directement une certaine quantité de culture dans les voies biliaires d'un chien de forte taille. L'expérience remonte actuellement à plusieurs mois ; l'animal a guéri de sa laparotomie et ne semble encore présenter aucun phénomène morbide du côté de son foie.

Son rôle pathogène est cependant nettement démontré depuis les expériences de HALLÉ, et surtout depuis l'observation de COTTET, dans laquelle le funduliformis isolé avec le coli

bacille dans un foyer purulent périurétral, existait *à l'état pur* dans un abcès métastatique du genou droit consécutif à l'infection sanguine.

Malgré ces quelques notions pathogéniques, le funduliformis nous paraît être surtout un grand saprophyte, très répandu dans les cavités naturelles de notre organisme, principalement au voisinage du tube digestif et des voies urogénitales (1).

2^e BACILLUS PERFRINGENS (VEILLON ET ZUBER) (2)

C'est un gros bacille trapu, de la taille de la bactérie charbonneuse, aux extrémités carrées et bien limitées, gardant d'une façon intense les divers colorants, ainsi que le Gram ; il apparaît toujours très nettement dans les préparations microscopiques de pus ou d'exsudats, il est alors entouré d'une capsule aisément colorable. Il perd sa capsule dans les cultures, et peut alors, tout en conservant la même forme, présenter plusieurs éléments unis bout à bout. Pour peu que la culture soit un peu âgée, l'on trouve, à côté de bâtonnets très fortement teints, d'autres formes bacillaires totalement incolores. Lorsque cette décoloration frappe tous les éléments, la culture est morte, ce dont il est facile de s'assurer par l'inutilité des repiquages. Dans ces colonies anciennes, le bacille prend parfois un aspect granuleux, en même temps qu'il s'allonge en filaments, ou se boursouffle en massue, tous phénomènes d'involution sans doute.

Le *perfringens* est immobile.

Deux caractères distinctifs permettent de le reconnaître de

(1) Les recherches toutes récentes que nous avons pratiquées sur le microbisme pancréatique normal, nous ont montré la présence fréquente de ce germe dans l'intérieur des canaux pancréatiques (GILBERT et LIPPMANN *Soc. de Biol.*, 30 janvier 1904).

(2) VEILLON et ZUBER. *Loc. cit.*

suite dans les cultures : la rapidité de son développement et l'énorme production de gaz qui l'accompagne.

En effet, en gélose sucrée, dès la troisième heure après l'ensemencement, l'on peut noter l'apparition de quelques bulles gazeuses.

Ses colonies sont rondes, lenticulaires, d'un blanc gris et, lorsqu'elles sont très isolées, elles prennent l'aspect de grands disques lenticulaires, minces et réguliers. Mais, en vingt-quatre heures déjà de séjour à l'étuve, le dégagement de gaz est tel que le milieu est disloqué en fragments d'où s'exsude un liquide louche, ce qui rend très délicat l'examen des colonies. Le bouchon d'ouate est soulevé et projeté en dehors par la force expansive gazeuse, et nous avons même parfois observé l'éclatement de tubes de verre de fort calibre. Il se dégage de la culture une odeur butyrique désagréable, absolument comparable à celle du beurre rance. Au bout de sept heures d'étuve à 37°, la culture atteint son maximum et dès lors ne progresse plus.

Sur gélose en surface, l'on obtient de petits points blancs, humides, analogues aux colonies de streptocoques, mais moins opaques, bleutés par transparence. A un faible grossissement, ils apparaissent jaunâtres, transparents, granuleux, à bords fins, réguliers ou ondulés, très flous.

En gélatine glucosée profonde, le développement est plus lent. Après 3 ou 4 jours, se montrent de petites colonies brunâtres, opaques, à bords irréguliers. Nous n'avons jamais noté de liquéfaction du milieu.

Il produit, en bouillon, un trouble rapide et accusé; bientôt se forme un dépôt abondant et le liquide s'éclaircit en trois jours.

Ce micro-organisme, qui pousse si abondamment et si rapidement, offre une très faible vitalité, et il est nécessaire de pratiquer, tous les quatre ou cinq jours, un repiquage, si l'on ne veut pas voir périr sa culture. Le fait, surtout observé

dans les cas d'ensemencements abondants, s'explique, sans doute, par l'acidité prononcée qu'acquiert la gélose glucosée.

Le perfringens que nous avons inoculé aux animaux s'est montré assez virulent, surtout pour le cobaye, amenant la mort de l'animal, tantôt par septicémie généralisée, tantôt par phlegmon gazeux. Les lapins paraissent moins sensibles à son action et certains ont résisté à des doses même considérables de cultures jeunes.

Ce bacille est incontestablement, avec le funduliformis, un des micro-organismes les plus répandus dans notre économie.

Décrit comme l'un des agents habituels des septicémies putrides, gazeuses, ou gangréneuses, il est successivement trouvé dans les appendicites, les mastoïdites, les otorrhées fétides, la pneumonie gangréneuse, les infiltrations d'urine, les infections puerpérales putrides. Outre ce rôle pathogène assez chargé, il peut encore exister dans notre organisme sans provoquer de phénomènes morbides. Pour notre part, nous l'avons obtenu fréquemment dans les voies biliaires d'animaux normaux en apparence. RIST avait déjà signalé sa présence, à l'état pur, dans une vésicule biliaire, oblitérée, il est vrai, par un calcul enchatonné depuis longtemps.

Aussi, après la mort, il se multiplie et envahit abondamment les organes. Les analogies incontestables que présente le perfringens de VEILLON avec divers éléments microbiens décrits en Allemagne sous les noms de *Bacillus phlegmonis emphysematosys* (1), de *Bacillus aerogenes capsulatus* (2), font que, vraisemblablement, il s'agit là d'un seul et même micro-organisme (3).

Cette importante question vient d'être l'objet d'une étude

(1) FRENKEL. Ueber gaz phlegmon. 1893, Leipzig.

(2) WELCH et NUTTAL. Reper. in. d. *Hygien. Rundschau*. Bd. II.

(3) ROGER. Les Maladies infectieuses. Paris, 1904.

approfondie de la part d'ACHALME (1). Après une série minutieuse de recherches, sur les diverses fonctions d'assimilation de certaines espèces microbiennes anaérobies, cet auteur conclut à l'identification en une seule et même variété du Bacille du rhumatisme articulaire, autrefois décrit par lui, du *Bacillus emphysematosus* de FRÄNKEL, du *Bacillus enteritidis sporogenes* de KLEIN, du *Bacillus cadaveris butyricus* de WELCH et NUTTAL, du *Bacillus perfringens* de VEILLON enfin.

Les propriétés pathogènes de ces divers microbes sont expérimentalement les mêmes, leur virulence est soumise aux mêmes amples variations; les quelques différences chimio-biologiques signalées par les auteurs proviennent de l'origine variée des échantillons étudiés.

Il s'agit donc là d'un véritable bacille à tout faire, analogue à bien des germes aérobies, saprophyte commun de notre organisme, et susceptible, par instants, de provoquer des lésions spécifiques extrêmement accusées.

3^e *BACILLUS FRAGILIS*

Bâtonnet fin, un peu plus petit que celui de la diphtérie, régulier, aux extrémités arrondies, ce bacille se présente sous forme d'éléments isolés, ou unis deux à deux par une de leurs extrémités. Celles-ci gardant mieux la couleur que la partie centrale, le fragilis offre souvent de ce fait l'aspect d'un diplocoque. Plus gros, plus long et quelquefois incurvé dans certaines cultures, il n'atteint néanmoins jamais un grand diamètre.

La méthode de Gram le décolore entièrement. Il est immobile.

(1) ACHALME. Recherches sur quelques bacilles anaérobies et leur différenciation (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 25 sept. 1902, n° 9).

Son développement se fait lentement, aussi bien dans les premiers tubes ensemencés que dans les repiquages ultérieurs. Ce n'est que vers le 4^e jour, qu'apparaissent de très fines colonies perlées, orangées et translucides, encore faut-il examiner les tubes au microscope, pour ne point les laisser échapper. Elles forment, à un faible grossissement, de petites masses sphériques ou irrégulières, ovoïdes, jaune brunâtre, à bords lisses ou parfois pourvus de fins prolongements, ce qui leur donne un aspect un peu nuageux. Elles restent toujours extrêmement discrètes et petites, et meurent rapidement. Si l'on ne prend soin de repiquer la colonie sitôt entrevue, toute étude ultérieure de ce germe sera impossible.

Bien que cultivant en gélose profonde, à la température de 23°, ce bacille ne pousse pas en gélatine. En bouillon, il produit un léger louche, son développement est faible.

Les tubes de cultures dégagent parfois une odeur fétide, sans production apparente de gaz.

Sauf un cas, où l'inoculation sous-cutanée produisit sur le cobaye un abcès sous-cutané, nous n'avons jamais pu noter un rôle pathogène actif pour les divers échantillons de fragilis que nous avons isolés, soit dans la bile normale, soit dans le contenu purulent ou non de cholécystites calculieuses.

4° STREPTOCOQUES ANAÉROBES

Nous avons isolé, au cours de nos recherches, un certain nombre de cocci en chaînettes, strictement anaérobies. Les uns, à gros grains et courtes chaînettes, se rapprochaient du germe décrit par VELLON et ZUBER, sous le nom de *micrococcus fætidus* : les autres, plus nombreux, nous ont paru, sauf quelques variantes, identiques à l'espèce trouvée par LEWCOWICZ (1) dans la flore buccale des nourrissons et qu'il

(1) LEWCOWICZ. Recherches sur la flore microbienne de la bouche des nourrissons (*Archives de Méd. expér.*, t. XIII, 1901).

appelle : *streptococcus anaerobius micros*. Nous employons plus volontiers le terme plus court de *streptococcus tenuis*.

a) *Streptococcus tenuis*. — Ainsi que ce nom l'indique, il s'agit d'un coccus, aux grains extrêmement fins, formant dans les cultures des chaînettes de longueurs inégales, assez courtes dans la gélose, où elles ne sont composées que de 4 à 6 éléments, plus développées par contre dans les milieux liquides. Contrairement à LEWCOWICZ, nous n'avons jamais retrouvé de forme involutive, transformant ces chaînettes de petits cocci en diplocoques à gros grains, en grains isolés et même en formes bacillaires.

Il se colore fortement, garde le Gram et nous a paru constamment immobile.

Il donne, en 2 ou 3 jours, en gélose profonde, un trouble uniforme du milieu, mais s'arrêtant à 10 ou 15 millimètres de la surface de l'agar. A ce niveau, l'on note un anneau plus opaque et plus accentué. Ce trouble est constitué par une infinité de petits points, ayant de 5 à 7 millimètres de diamètre, finement granuleux, assez transparents et ne s'agrandissant que fort peu par la suite. Quand les colonies sont plus espacées, elles peuvent atteindre, en une semaine, 20 à 30 millimètres de diamètre et sont, dans quelques cas, hérissées de filaments très courts.

Le bouillon sucré devient trouble jusqu'au 6^e jour, il se forme alors un dépôt pulvérulent. Le lait n'est pas coagulé. Nos repiquages en gélatine n'ont jamais produit de liquéfaction.

Sa vitalité persiste de deux à trois semaines. Il s'agit d'un germe strictement anaérobie, aucun des repiquages que nous avons tentés sur milieux aérobies n'a réussi.

Son rôle pathogène nous a paru peu accusé. Nous n'avons obtenu qu'une fois un léger abcès sous-cutané, avec indura-

tion chez le cobaye. LEWKOWICZ l'a vu produire des phlegmons chez le lapin.

Ce streptocoque, dont la présence est encore à peine signalée, nous paraît loin d'être rare. De son côté, JEANNIN (1) l'a rencontré dans bon nombre de ses observations.

Outre cette variété de streptocoque, nous avons eu l'occasion d'en observer une autre, presque identique et dont le seul caractère différentiel était la décoloration par la méthode de Gram. Sa culture, strictement anaérobie, ne permet pas de l'identifier au streptocoque décoloré par la méthode de Gram de COTTET et TISSIER (2).

b) *Micrococcus fœtidus* (VEILLON) (3). — Trouvé dans les voies génitales de la femme à l'état sain, dans l'exsudat des rétentions placentaires, dans les suppurations de diverses provenances, cet organisme a été rencontré par nous dans un cas de cholécystite. Nous ne l'avons jamais isolé des voies biliaires normales.

C'est un coccus à grains égaux, un peu plus volumineux que ceux du streptocoque pyogène, qui se présente, dans les exsudats, soit isolé, soit en diplocoques. Il garde le même aspect dans les différents milieux, mais forme dans le bouillon de courtes chaînettes de quatre à cinq éléments, rarement plus longues.

Nous n'avons constaté chez lui aucun mouvement propre. Il se colore facilement par toutes les couleurs d'aniline et garde le Gram d'une façon constante.

C'est un anaérobie strict, ne poussant jamais sur milieux aérés.

En gélose sucrée profonde, l'on note dans l'épaisseur de

(1) JEANNIN. *Loc. cit.*

(2) COTTET et TISSIER. Note sur un streptocoque décoloré par la méthode de Gram (*Soc. de Biologie*, juin 1900).

(3) VEILLON. Sur un micrococcus anaérobie trouvé dans les suppurations fœtides (*Soc. Biol.*, 1893).

l'agar, après un séjour à l'étuve de 24 à 48 heures, l'apparition de colonies blanchâtres, un peu variables de taille et ne présentant aucun caractère bien spécial. Ces colonies s'arrêtent à un ou deux centimètres de la surface du tube.

La gélatine sucrée, laissée à la température de la chambre, ne donne aucun développement.

En bouillon sucré dans le vide, il forme de petits grains assez volumineux, nageant dans le liquide, sans occasionner de trouble notable; les grains se réunissent par le repos au fond du tube, et le bouillon redevient clair.

Tous les tubes de cultures exhalent une odeur désagréable, sans dégagement gazeux appréciable.

Les résultats de l'inoculation de ce microcoque ont été très variables. Parfois inoffensif, HALLÉ l'a vu, d'autres fois, produire des abcès à pus crémeux, caséeux, guérissant le plus souvent spontanément. Dans certains cas même, il se produisait une large gangrène sèche entraînant la mort en quelques jours. La coupe histologique du tissu prélevé au niveau de l'extension du processus, montrait, au microscope, le coccus en grande abondance dans les vaisseaux. Nos inoculations ne nous ont donné que des résultats négatifs.

Nous avons rangé ce germe dans la classe des streptocoques anaérobies, avec lesquels il offre des ressemblances frappantes, malgré l'exiguité relative de ses chaînettes (1).

5^o BACILLUS RADIIFORMIS (B. SERPENS).

Ce bacille a été décrit et étudié par RIST et GUILLEMOT (2)

(1) KRÖVIG. Nature des microbes vaginaux, streptocoques anaérobies (*Soc. d'obstétr. de Leipzig*, 1895). — MENGE et KRÖVIG. Bakteriologie des Genital kanals der Schwangeren kreissenden und puerperalen Frau. (Leipzig, 1897).

(2) RIST et GUILLEMOT. *Loc. cit.*

au cours de leurs recherches sur les suppurations fétides et gangréneuses. Ils ont établi son identification complète avec le *bacillus serpens* de VEILLON (1), dont il présente d'ailleurs tous les caractères.

Rectiligne, court et assez épais, ce bâtonnet présente des extrémités arrondies, se colorant fréquemment plus énergiquement que le centre, ce qui lui donne un aspect en navette. Parfois en diplocoques, jamais en chaînettes, ses éléments se décolorent par la méthode de Gram.

En gélose sucrée profonde, il donne, au bout de 48 heures, des colonies blanchâtres, très fines, parfois à peine visibles et nécessitant l'usage du microscope pour être distinguées. Son développement nous a paru plus lent encore que ne le disent RIST et GUILLEMOT, et ce n'est parfois qu'au bout de 4 et 5 jours, qu'aidé du microscope, l'on parvient à noter un développement appréciable. Même très isolées, ses colonies n'atteignent jamais de grandes dimensions. A un faible grossissement, elles prennent l'aspect de petits disques irréguliers, de couleur jaunâtre, transparents et pourvus à leur périphérie de prolongements irréguliers et courts.

Son développement en gélatine est très caractéristique. A la température de 23°, apparaissent nettement, dès le 4^e jour, des petits grains translucides, nacrés, soyeux, paraissant formés de deux ou trois couches concentriques et possédant un noyau central brunâtre plus opaque. Examinée sous le microscope, la colonie prend la forme d'un ovoïde jaunâtre, de forme régulière, avec un noyau central brun irrégulier; la surface de l'ovoïde est hérissée de petits prolongements courts, rectilignes, transparents, plantés très dru et ressemblant à des soies de porc. L'aspect est celui d'un oursin ou d'une châtaigne munie de sa coque. Tous ces détails deviennent plus apparents, si l'on a soin de diaphragmer beaucoup

(1) VEILLON. *Loc. cit.*

et de se servir d'un éclairage oblique. Au bout de 4 à 6 jours, la colonie a notablement augmenté de volume, son contour extérieur se confond insensiblement avec une atmosphère finement nuageuse : la gélatine s'est liquéfiée. Cette liquéfaction, lorsque l'ensemencement a été abondant, peut s'étendre à toute la hauteur du cylindre de gélatine.

L'on obtient, en bouillon sucré vaseliné, après 48 heures de séjour à l'étuve, un trouble qui va s'accroissant ; un enduit blanchâtre se dépose au fond du tube.

Le radiiformis est la plupart du temps immobile ; cependant, dans les cultures ayant liquéfié la gélatine, il peut être animé d'un mouvement ondulatoire fort net.

Sa vitalité est très inégale, elle peut varier entre 8 et 25 jours.

Les cultures dégagent une odeur faiblement fétide, sans production de gaz.

RIST et GUILLEMOT l'ont constamment trouvé pathogène pour le cobaye. Nos animaux inoculés n'ont présenté qu'un léger œdème au point de l'injection, avec formation d'un nodule assez long à disparaître, sans offrir jamais de phénomènes généraux.

6° *BACILLUS RAMOSUS* (VEILLON ET ZUBER).

Le ramosus, que nous avons isolé dans un cas de cholestite et dans la bile vésiculaire de deux chiens normaux, nous paraît en tout point identique au bacille décrit sous ce nom par VEILLON, RIST et GUILLEMOT, et qui, pour ces auteurs, jouerait un rôle capital dans l'étiologie de la gangrène pulmonaire, associé, il est vrai, à d'autres micro-organismes.

C'est un bâtonnet assez fin, un peu plus gros que celui de la septicémie des souris, moins long que celui de la tubercu-

l'ose. Ses éléments, groupés deux par deux dans le pus, peuvent former de courtes chaînettes.

Ses dimensions, très variables, s'exagèrent souvent dans les cultures, au point de former des pseudo-filaments plus ou moins incurvés, très irréguliers. A un fort grossissement, l'on voit que ces filaments sont composés d'éléments juxtaposés bout à bout. Ces éléments, parfois isolés, parfois unis en forme de V, sont, la plupart du temps, enchevêtrés en amas considérables, comme le bacille de la diphtérie. Cette disposition en amas nous a paru constante et caractéristique. L'on note souvent, dans les vieilles cultures, des formes involutives, marquées par une augmentation d'épaisseur, par des renflements sphériques.

Ce bacille, toujours immobile, garde facilement les teintures d'aniline et ne se décolore pas par la méthode de Gram; le fait n'est d'ailleurs pas constant.

Ne poussant qu'à la température de l'étuve, le ramosus ne cultive pas en gélatine.

Dans l'épaisseur de la gélose glucosée, ses premières colonies deviennent visibles après 48 heures — parfois davantage — de séjour à l'étuve, sous forme de petits points grisâtres, très fins. Examinées à un faible grossissement, ce sont de petites masses sphériques ou ovoïdes, granuleuses, grisâtres, dont les contours diffus sont comme hérissés de hachures; en grossissant, les limites en deviennent plus nettes. Nous avons également noté, avec RIST et GUILLEMOT, l'aspect papillonnacé que prennent, assez tardivement parfois, ses colonies, formées qu'elles sont de 2 ou 3 disques se coupant à angle droit. Elles atteignent ainsi un développement assez considérable et sont d'un blanc opaque porcelainé.

Ensemencé sur gélose en surface, il forme une couche fine, blanc grisâtre, tel le streptocoque.

Le bouillon se trouble, donnant un fin précipité blanchâtre.

Ce bacille répand une odeur fétide caractéristique; il n'a qu'un pouvoir gazogène très faible.

Sa vitalité est considérable et, bien que ne donnant pas de spores, ses cultures sont encore vivantes après un mois de séjour à l'étuve.

Aucun repiquage en milieux aérés n'a pu nous donner de résultats.

Le pouvoir pathogène des échantillons isolés par nous de la bile, nous a paru peu intense; nos inoculations, il est vrai, furent toujours pratiquées avec des cultures pures. L'on sait que son association avec d'autres micro-organismes, soit aérobies, soit anaérobies, paraît exalter singulièrement sa virulence, ainsi que l'ont observé VEILLON et ZUBER. — GUILLEMOT, par ce procédé, obtint de véritables phlegmons gangréneux, avec généralisation rapide et mort de l'animal en 48 heures.

7° *BACILLUS NEBULOSUS* (HALLÉ) (1).

Cet organisme, que nous avons rencontré dans le liquide d'un kyste hydatique suppuré gazeux du foie (2), dans un cas de cholécystite lithiasique simple, et très rarement dans la bile normale, a été étudié par HALLÉ, qui l'isola du canal génital de la femme et du pus des bartholinites.

Il se présente avec un aspect toujours identique, aussi bien dans le pus de provenance humaine que dans les cultures.

Ce bacille, assez fin, tantôt allongé et rappelant un peu le bacille du rouget ou de la septicémie des souris, tantôt plus développé, reste presque toujours rectiligne; il apparaît souvent comme renflé à son centre et effilé à ses extrémités.

Ne paraissant pas animé de mouvements propres, il se

(1) HALLÉ. *Loc. cit.*

(2) LIPPMANN. Kyste hydatique gazeux suppuré du foie (*Soc. Biol.*, 22 février 1902).

colore fortement par les teintures d'aniline et ne prend pas le Gram.

Jamais nous n'avons constaté de formes géantes, de spores, de figures d'involution; son aspect reste le même dans les vieilles comme dans les jeunes cultures.

Anaérobie strict, il se développe tardivement. Ce n'est qu'après quatre ou cinq jours d'étuve, qu'apparaissent, en gélose profonde, de petits globules, à peine visibles, à limites indécises. En grossissant, ses colonies prennent un aspect absolument caractéristique : ce sont des boules nuageuses, élégantes, pouvant atteindre, quand elles sont peu nombreuses, jusqu'à 1 centimètre de diamètre, et rappelant, à s'y méprendre, la fleur du chardon. Lorsque l'ensemencement a été plus abondant, elles sont plus petites, inégales de volume et de forme, mais elles restent toujours transparentes, quoique laissant inégalement bien passer la lumière.

Au microscope à un faible grossissement, l'on aperçoit un centre brunâtre légèrement plus foncé, et tout autour, une zone d'extension à limites indécises.

Leur développement s'arrête à 2 centimètres de la surface de l'agar.

Ce bacille ne pousse qu'à la température de l'étuve, ne produit pas de gaz, et ne dégage aucune odeur appréciable dans ses cultures. Il donne un léger trouble en bouillon.

Sa virulence paraît sujette à de grandes variations. Nous ne l'avons pas expérimenté nous-même, mais HALLÉ n'obtint, par ses inoculations, que des résultats inconstants. L'association de certains germes aérobies ou anaérobies paraît exalter son pouvoir pathogène. En l'injectant au cobaye avec une culture de staphylocoque douée de virulence connue — donnant un abcès local — HALLÉ put obtenir une gangrène très étendue; l'animal finit par guérir.

8° STAPHYLOCOCCUS PARVULUS

« C'est, disent VEILLON et ZUEER, un coccus très fin, plus petit que le staphylocoque doré, en diplocoque ou en amas, ayant les mêmes caractères dans le pus ou en culture. »

Il est immobile. Les couleurs d'aniline le colorent facilement, mais d'une façon peu intense. La méthode de Gram le décolore complètement.

Il se développe lentement à 22°-23° et très rapidement à 37°.

En gélose profonde, ses colonies apparaissent en 24 heures ; elles sont jaunâtres, granuleuses, à bords bien limités. En surface, ce sont de petits points très fins, très transparents, qui disparaissent peu à peu.

Ensemencé dans l'épaisseur de la gélatine, il donne, au bout d'une huitaine de jours, de petites colonies opaques, granuleuses, brunâtres, dont les bords sont nets, quelquefois légèrement ondulés. En grossissant, la colonie devient de plus en plus brune, opaque et mûriforme. Le milieu n'est pas liquéfié.

Le bouillon se trouble rapidement, d'une façon uniforme, et laisse déposer un fin précipité.

Ce microcoque donne en petite quantité des gaz très fétides qui fendent faiblement la gélose en couche profonde.

Il est pathogène pour le cobaye et le lapin, auxquels il donne des abcès sous-cutanés.

Nous n'avons retrouvé ce micro-organisme que dans un cas : il s'agissait d'un kyste hydatique gazeux suppuré du foie ; il se trouvait associé au bacillus *nebulosus*.

9° STREPTOBACILLUS FUSIFORMIS (HARTMANN ET ROGER) (1).

Nous avons eu l'occasion de cultiver et d'isoler dans la bile normale un micro-organisme spécial, dont nous n'avions encore trouvé nulle part la description, lorsque parut sur ces entrefaites un article de MM. HARTMANN et ROGER sur la bactériologie des cystites. Notre bacille paraît se rapprocher sur beaucoup de points du *streptobacillus fusiformis* de ces auteurs, avec quelques différences toutefois dans la morphologie de ses cultures. Nous acceptons donc volontiers cette dénomination, en attendant les résultats de l'étude de ce nouveau germe que nous poursuivons actuellement. Cet organisme très large, plus ovoïde que bacillaire, se présente isolé, ou réuni beaucoup plus souvent en chaînettes courtes de 4 ou 5 éléments. Fusiformes, effilés aux extrémités, ceux-ci gardent aisément les colorants, mais non le Gram. Ils se disposent fréquemment en angles plus ou moins ouverts, les uns par rapport aux autres, de telle sorte que, dans son ensemble, la chaîne dessine une ligne brisée et sinueuse. Certains des chaînons enfin sont volumineux, comme boursoufflés, et prennent l'aspect de gros cocci.

En 48 heures, apparaît, dans la zone profonde de la gélose, un trouble en anneau, nettement anaérobie par conséquent. Ce dernier augmente peu à peu de hauteur, en même temps qu'à son niveau s'accroît l'opacité du milieu. La pipette ramène une gélose légèrement liquéfiée, visqueuse et d'odeur désagréable. Nous n'avons, pour notre part, jamais noté de développement de gaz.

(1) HARTMANN et ROGER. Contribution à l'étude bactériologique des cystites (*Presse médicale*, 19 nov. 1902).

La gélatine est liquéfiée en quatre jours. Le bouillon se trouble, pour laisser déposer un précipité jaunâtre.

Nous ne voulons pas terminer cette rapide iconographie microbienne sans la faire suivre de quelques considérations essentiellement pratiques, déduites de notre expérience journalière.

La plupart des germes aérobies sont des anaérobies facultatifs et, comme tels, envahissent les tubes de gélose sucrée jusque dans leurs couches profondes. Certains caractères néanmoins permettent de les reconnaître assez rapidement : leur développement toujours précoce (24-48 heures) ; la forme nette, franche, à arêtes vives et bien découpées de leurs colonies ; leur pouvoir gazogène nul ; l'absence de toute odeur des cultures. Il est cependant nécessaire de pratiquer *tous* jours des repiquages de contrôle.

L'on ne peut tirer aucune conclusion de l'aspect extérieur des colonies anaérobies quant à la variété du germe qui l'habite, celle-ci n'étant jamais pathognomonique. Que de fois n'avons-nous pu reconnaître, avec la meilleure volonté, aucune des particularités morphologiques notées comme très caractéristiques par les divers auteurs. Nous insistons enfin sur l'extrême lenteur du développement des germes anaérobies et, sous ce rapport, les chiffres indiqués nous paraissent bien inférieurs à la réalité des faits : en pratique, aucun tube ne devra être considéré comme stérile, s'il n'a demeuré au moins 12 jours à l'étuve à 37°.

La date successive de l'apparition des différentes espèces peut, en moyenne, être fixée dans l'ordre suivant :

Dans les 12 premières heures, le bacillus perfringens, avec son développement extrême de gaz ;

De 24 à 48 heures, le staphylococcus parvulus et le micrococcus foetidus ; gaz moins abondants ;

Du 3^e au 4^e jour, le bacillus ramosus, le bacillus radiiformis ; très peu de gaz ;

Les 5^e et 6^e jours, et parfois plus tardivement encore, le bacillus funduliformis, le bacillus fragilis, le bacillus nebulosus ; peu ou pas de gaz.

CHAPITRE III

LE MICROBISME NORMAL

Technique opératoire. — Le cholédoque. — La vésicule biliaire. — Les canaux hépatiques. — Les canalicules intra-hépatiques.

La recherche du microbisme normal chez l'homme est soumise aux plus grandes difficultés. L'impossibilité, en effet, de recueillir la bile pendant la vie, sauf dans certaines conditions purement pathologiques ; la rapidité de l'ascension microbienne *post mortem*, d'autre part, et l'envahissement agonique des organes par les bactéries, autant de raisons qui, de prime abord, nous ont dans nos expériences fondamentales, détourné de la bile humaine. Aussi, nous sommes-nous presque exclusivement adressé à l'animal, chez lequel les prélèvements de liquide peuvent être pratiqués soit pendant la vie, soit dans les quelques minutes qui suivent la mort.

A. — VOIES EXTRA-HÉPATIQUES

§ I. — Technique opératoire.

Etant donnée la multiplicité des causes d'erreur et le luxe des précautions indispensables, nous ne croyons pas inutile de rapporter en détail la technique opératoire employée.

Pour tous les animaux de laboratoire, celle-ci fut identique. Nos premiers sujets furent anesthésiés par l'injection d'une solution d'atropomorphine, à raison de 1 kilogramme de chlorhydrate de morphine et de 1 milligramme de sulfate d'atropine par kilogramme d'animal ; l'anesthésie était con-

tinuée par l'inhalation de quelques bouffées de chloroforme. Dans une autre série d'expériences, pour en varier les conditions, nous avons opéré nos animaux après mort foudroyante par piqûre du bulbe. Nous évitions ainsi les mouvements convulsifs d'une agonie, si rapide fût-elle, mouvements qui auraient pu troubler les conditions de motilité normale de la vésicule biliaire, et causer des perturbations fâcheuses dans la nature de son contenu. Ces deux modes d'expérimentation nous donnèrent d'ailleurs de semblables résultats.

L'animal, endormi ou tué, est étendu sur le dos, les membres fixés en extension forcée. La région de l'abdomen, préalablement rasée, est soigneusement lavée à l'eau chaude et au savon, à l'alcool, à l'éther, au sublimé, puis recouverte d'un champ opératoire. Les instruments ont été à l'avance stérilisés, de même les compresses, de même les pipettes (1); les mains sont rigoureusement désinfectées ou munies de gants caoutchoutés. L'on pratique la laparotomie; le foie est relevé; son bord inférieur, recouvert de compresses sèches stériles, est confié à un aide. D'autre part, la masse intestinale, protégée également par une compresse, est refoulée. Dès lors la vésicule, son canal excréteur, les canaux hépatiques, apparaissent sous les yeux. Avant toute prise, le point de la paroi des canaux biliaires, sur lequel va porter celle-ci est largement cautérisé, au moyen d'une baguette de verre rougie à la flamme.

Sur la vésicule, la prise sera facile, la pipette perforera volontiers sa paroi et il ne sera point nécessaire de pratiquer d'aspiration, la bile montant d'elle même par capillarité.

(1) Afin d'obtenir une stérilisation parfaite *intus et extra* de celles-ci, nous ne nous servons que de pipettes ayant passé deux fois au four à flamber, contenues pour la seconde fois dans un tube de verre muni d'un bouchon d'ouate. Cette pratique en permet le transport facile; elle évite aussi le passage de l'effilure à la flamme au moment même de la prise, ce qui ne laisse pas que d'offrir certains inconvénients.

Le canal cholédoque est aisément reconnaissable ; mais, entouré de gros troncs veineux dont la perforation amène une hémorragie très considérable, il est prudent d'enfoncer la pipette parallèlement au conduit, afin d'éviter de traverser ce dernier de part en part. N'utilisant jamais ni aiguilles, ni seringues, nous nous sommes trouvé dans l'obligation de pratiquer au bistouri une légère incision sur les parois un peu épaisses du cholédoque, facilitant ainsi l'introduction de la pipette.

Les canaux hépatiques sont multiples chez le chien et le chat dont le foie est plurilobé ; ils occupent de plus un trajet assez long, certains d'entre eux allant directement se jeter dans le cholédoque, près de son embouchure intestinale. Aussi, avant d'aspirer le contenu d'un de ces canaux, avons-nous placé deux pinces à forcipressure, la première à l'union de la vésicule avec le canal cholédoque qui lui fait immédiatement suite, la seconde au point de jonction du canal hépatique, sur lequel doit porter l'examen, avec le canal cholédoque.

Si l'animal en expérience ne doit point être sacrifié, il suffit, une fois la pipette retirée, de passer sur la petite ouverture un verre rougi pour amener une occlusion suffisante. Nos chiens ont toujours admirablement supporté l'opération et, en dix jours, avaient entièrement cicatrisé leur plaie.

Pour les bœufs et les porcs, nous avons pu, en nous transportant à l'abattoir, obtenir le foie, sitôt l'animal abattu ou égorgé, et prélever, dans les quelques minutes qui suivaient la mort, la quantité de bile qui nous était utile. Quel que fût l'animal opéré, nos prises ont toujours été considérables, afin d'obtenir desensemencements aussi larges que possible ; sans cette précaution, l'on risquerait fort d'arriver à des résultats sinon négatifs toujours, du moins inconstants, infiniment moins probants par conséquent.

§ II. — *Cholédoque*

Pour la commodité et la systématisation des recherches, nous divisons, dans notre étude bactériologique, le canal cholédoque en trois zones successives.

La première, *zone intestinale*, tiers inférieur du canal, est normalement habitée par de nombreux micro-organismes. Les recherches antérieures, que nous avons rapportées plus haut, établissent le fait surabondamment. Les quelques ensemencements que nous avons pratiqués à son niveau, nous ont donné, tant en aérobiose qu'en anaérobiose, une flore bactérienne des plus riches. Nous n'avons pas approfondi l'isolement d'espèces si variées; nous nous sommes astreint à rechercher si ces germes ne remontaient pas dans les portions supérieures du conduit; l'expérimentation confirma notre hypothèse. Dès lors, nous avons porté tous nos efforts à déterminer exactement les microbes normaux des zones supérieures du cholédoque : *zone médiane*, ou tiers moyen; *zone vésiculaire*, ou tiers supérieur. Nos observations portent toutes sur le chien.

EXPÉRIENCE I

Chien, 2 ans, 12 kilogrammes, le 6 mai 1902.

1^o Une première prise de bile cholédocique est pratiquée exactement dans la zone moyenne du canal. Deux séries d'ensemencements, en gélose profonde d'une part, en gélose et bouillon ordinaire de l'autre.

Dès le lendemain, les premiers tubes de dilution en milieu sucré présentent une nuée de petites colonies, formant peu à peu un trouble considérable dans toute la hauteur du cylindre d'agar. L'examen microscopique et les repiquages en différents milieux per-

mettent d'isoler un diplocoque, en courtes chainettes parfois, gardant le Gram : l'*entérocoque*.

Les deux derniers tubes, moins troublés par l'*entérocoque*, donnent, le 12 mai, des colonies anaérobies discrètes de *funduliformis*.

Les cultures sur gélose et bouillon ordinaires, donnent, en sept heures, une culture peu accusée d'*entérocoque*.

2° Une seconde prise est faite, au même moment, au-dessus de la première, dans la portion vésiculaire du canal, et de même ensemencée en milieux profonds et ordinaires.

Ces derniers restent stériles.

En gélose sucrée, l'on n'obtient, dans les premiers tubes, que quatre ou cinq petites colonies ovalaires, de couleur jaune brunâtre, apparaissant vers le quatrième jour de séjour à l'étuve à 37°. Le microscope décèle des formes bacillaires bizarres, tantôt courtes et incurvées, tantôt allongées en filaments, tantôt ramifiées en élégantes arborescences : le *bacillus funduliformis*.

L'*entérocoque*, qui avait paru en si grande abondance dans le tiers moyen du cholédoque, a totalement disparu dans le tiers supérieur ; seule a persisté l'espèce anaérobie stricte, avec des caractères absolument identiques d'ailleurs, jusque dans ses formes de dégénérescence.

EXPÉRIENCE II

Chien, 2 ans, 10 kilogrammes, le 12 mai 1902.

1° Une première série d'ensemencements est effectuée après aspiration du contenu du cholédoque, tiers moyen.

Les tubes de gélose ordinaire en surface donnent quelques colonies de *staphylocoque blanc*.

En gélose sucrée, nous isolons trois germes différents :

Le *staphylocoque blanc*, qui n'occupe que la partie supérieure de deux de nos tubes.

Un gros bâtonnet, fixant énergiquement les couleurs, gardant le Gram et produisant, en repiquage surtout, une quantité considérable de gaz, avec fragmentation de l'agar : le *bacillus perfringens*. Enfin un diplocoque dont les éléments se regardent par leur plus grand diamètre : l'*entérocoque*.

Un centimètre cube de *perfringens*, en culture de 48 heures, est inoculé sous la peau d'un cobaye, le 17 mai. Le 19, apparaît un abcès, qui s'ulcère le lendemain, en même temps que l'on note un vaste décollement des parois. Le pus crémeux décèle au microscope une grande quantité de *perfringens*. L'animal est guéri le 24.

L'entérocoque, injecté le 19 mai à une souris, à la dose d'un quart de centimètre cube, amène la mort de celle-ci dès le lendemain. Le sang du cœur fourmille de cocci gardant le Gram.

2° D'autre part, le contenu du *tiers supérieur* de ce même canal, ensemené le même jour, ne donne aucune colonie sur gélose et bouillon ordinaire.

Les cultures anaérobies décèlent les mêmes germes mentionnés ci-dessus, exception faite du staphylocoque. L'on isole donc le *bacillus perfringens* et l'entérocoque, tous deux également pathogènes pour le lapin et pour la souris.

EXPÉRIENCE III

Chien, 8 ans, 16 kilogrammes, le 20 mai 1902.

Deux prises de bile cholédocique, l'une au *tiers moyen*, l'autre au *tiers supérieur*.

L'une et l'autre de ces prises restent sans résultat en cultures sur bouillon et gélose ordinaire.

En milieu de Veillon, nous notons les résultats suivants :

1° *Tiers moyen*. — Dès le lendemain de l'ensemencement, apparaissent, dans les deux premiers tubes, de petites colonies rondes et translucides, assez discrètes, donnant au microscope (obj. 0) l'apparence d'ovoïdes brunâtres, granuleux et pourtant légèrement translucides. Les repiquages effectués de suite ne donnent que quelques colonies, toujours rares, toujours punctiformes et translucides, ne dépassant jamais la zone strictement anaérobie des tubes, n'occasionnant ni trouble, ni odeur. Au microscope, l'on a affaire à un bacille très fin, aux extrémités arrondies, plus petit que celui de la diphtérie et décoloré par le Gram : c'est le *bacillus fragilis*. Les repiquages, en divers milieux, affirment son identification, ils sont rendus fort délicats par la prolifération intense d'un autre germe.

Entre temps, en effet, les quatre premiers tubes sont peu à peu disloqués par des gaz à odeur butyrique : le *bacillus perfringens* s'est développé. Ce dernier se montre encore plus gazogène en repiquage.

2° *Tiers supérieur*. — Les mêmes espèces microbiennes sont isolées, plus discrètes peut-être, en ce qui concerne le *bacillus fragilis*. Ce dernier ne donne que quelques très rares colonies translucides, punctiformes dans le premier tube de dilution.

Le *b. perfringens* donne des colonies et des gaz dans les cinq tubes ensemencés, empêchant ainsi tout repiquage du *b. fragilis*.

Nous avons, le 26 mai, injecté à un cobaye 2 centimètres cubes de cultures de *perfringens* de 48 heures, dans le tissu sous-cutané abdominal. L'animal meurt le 29, présentant un abcès gangréneux avec sanie fétide; une fusée purulente, avec vaste décollement, s'est étendue jusqu'à la face externe de la cuisse gauche. Dans le pus de l'abcès, dans les caillots sanguins du cœur, nous retrouvons, à l'état pur, le *b. perfringens*.

EXPÉRIENCE IV

Chien, 5 ans, 12 kilogr. 500, le 30 mai 1902

4° *Tiers moyen*. — Exactement sur un point équidistant de l'aboutissement intestinal du cholédoque et de sa sortie de la vésicule, nous enfonçons la pipette et pratiquons une légère aspiration.

Les ensemencements, sur milieux ordinaires, donnent une prolifération marquée de *coli barille* exhalant une légère odeur, peu mobile en goutte libre, et de l'*entérocoque*.

Ces mêmes germes cultivent encore plus abondamment en gélose sucrée, mais, en plus, deux des tubes fragmentés par les gaz permettent d'isoler le *b. perfringens*.

Une souris, inoculée le 7 juin avec 1 centimètre cube de culture en bouillon d'*entérocoque* datant de 24 heures, meurt le 9 avec des diplocoques dans le sang du cœur.

2° *Tiers supérieur*. — Les tubes aérobies restent stériles.

Tous les tubes de gélose profonde donnent, en 48 heures, une certaine quantité de petites colonies lenticulaires, blanchâtres et nettement limitées.

L'examen microscopique, les repiquages décèlent l'*entérocoque* à l'état pur.

Nous résumons dans le tableau ci-dessous ces divers résultats :

TABLEAU DU
Microbisme normal du Cholédoque
Tiers moyen — Tiers supérieur

EXPÉRIENCES		MILIEUX AÉROBIES	MILIEUX ANAÉROBIES
TIERS MOYEN	Expérience I.	Entérocoque.	Entérocoque. Funduliformis.
	Expérience II.	Staphylocoque blanc.	Perfringens. Entérocoque. Staphylocoque blanc.
	Expérience III.	O	Perfringens. Fragilis.
	Expérience IV.	Coli Bacille. Entérocoque.	Perfringens. Entérocoque. Coli Bacille.
TIERS SUPÉRIEUR	Expérience I.	O	Funduliformis.
	Expérience II.	O	Entérocoque. Perfringens.
	Expérience III.	O	Perfringens. Fragilis.
	Expérience IV.	O	Entérocoque.

Ce tableau, par lui seul, est assez démonstratif pour se passer de commentaires.

Il est aisé de voir, en effet, qu'au fur et à mesure que l'on remonte plus haut dans le cholédoque les cultures en milieux aérobies deviennent de plus en plus rares. Encore que, dans le tiers moyen, elles aient donné 3 fois sur 4 des résultats positifs, elles restent entièrement négatives dans les 4 cas où la recherche porta sur le contenu de la zone supérieure. A ne

considérer donc que la colonne de gauche de notre tableau, colonne de cultures aérobies, les travaux antérieurs sont amplement confirmés, eux qui établissaient la stérilité de cette zone.

Mais, aussitôt que l'on jette les yeux sur la colonne de droite, la scène change ; 8 fois sur 8, les cultures en gélose profonde sont positives. Elles permettent de déceler plusieurs variétés microbiennes, dans les cas où les milieux ordinaires n'en avaient isolé qu'une ; elles démontrent la présence d'un ou plusieurs germes, quand les cultures ordinaires demeurent totalement muettes.

La contradiction entre nos conclusions et celles des observateurs précédents n'est donc qu'apparente, ceux-ci n'ayant fait porter leurs investigations que sur la flore aérobie, alors que les nôtres font entrer les microorganismes anaérobies en ligne de compte.

Le cholédoque est donc, dans son entier, de sa sortie de la vésicule à son embouchure intestinale, peuplé de microorganismes nombreux, aérobies et anaérobies. En proportion presque égale dans la portion inférieure du canal, les germes aérobies commencent à diminuer dans la portion moyenne, pour disparaître presque complètement dans la zone supérieure et laisser la place aux germes anaérobies.

§ III. — *Vésicule biliaire*

Nous avons poursuivi l'étude bactériologique de la bile vésiculaire sur plusieurs espèces animales. Le chien, qui, à lui seul, fournit la moitié de nos expériences, a été toujours laparotomisé après anesthésie, et la bile recueillie pendant la narcose. Les quatre derniers sujets cependant ont été mis à mort par piqûre du bulbe, et les résultats qu'ils ont donnés sont exactement comparables à ceux que nous obtenions auparavant.

La bile vésiculaire des autres animaux, chats, lapins, porcs et bœufs, fut aspirée dans les quelques minutes qui suivirent la mort.

Dans toutes nos expériences, la vésicule a été perforée à son sommet, après large stérilisation de sa surface au verre rougi, ou bien au thermo-cautère. Par mesure de précaution, nous plaçons toujours une pince à forcipressure au col de la vésicule, à son union avec le canal cystique. Nous étions ainsi assurés de n'avoir que de la bile strictement vésiculaire. Les prises ont toujours été très larges, nos ensemencements portant sur trois ou quatre centimètres cubes au moins de liquide.

EXPÉRIENCE I

Chien, 2 ans, 9 kilogrammes, 8 mai 1902

Prise de bile claire, limpide, légèrement verdâtre. Le liquide monte dans la pipette sans aspiration.

Les milieux habituels largement ensemencés restent stériles.

Du 2^e au 5^e jour, apparaissent de petites colonies, en gélose profonde. Celles-ci repiquées permettent d'isoler 2 micro-organismes.

1^o Un bacille immobile, rectiligne, assez épais, strictement anaérobique et gardant le Gram, mais d'une façon intermittente et inégale. Il cultive lentement en gélose sucrée, dans laquelle il donne de petits points blanchâtres; ceux-ci, en se développant, forment des disques irréguliers. Il liquéfie la gélatine profonde. Malgré sa coloration par le Gram, nous l'avons identifié au *b. radiiformis*, avec lequel il offre des ressemblances frappantes.

2^o Un coccus de grande taille, le plus souvent en diplocoque, dont les éléments se regardent par leur plus grand diamètre; parfois en tétrades ou en courtes chaînettes; rarement en amas; mais gardant toujours, dans ces divers groupements, la disposition diplococcique. Il pousse en gélose sucrée, avec trouble uniforme en masse, ne liquéfie point la gélatine, cultive en 24 heures en bouillon anaérobique. Repiqué en milieu ordinaire, il prolifère abondamment. Ces caractères appartiennent à l'*entérocoque*.

Le *b. radiiformis* injecté à un cobaye, sous la peau de l'abdomen,

à la dose de 2 centimètres cubes de culture en bouillon, ne produit aucun phénomène réactionnel local ou général.

EXPÉRIENCE II

Chien, 2 ans, 10 kilogrammes, 12 mai 1902

La bile claire et jaunâtre estensemencée sur bouillon et gélose ordinaires, et en milieux profonds.

Nous n'avons pu noter aucune colonie, par l'un ou l'autre de ces procédés.

EXPÉRIENCE III.

Chien, 8 ans, 16 kilogrammes, 20 mai 1902

Bile jaune et limpide.

Résultats négatifs, et sur milieux habituels, et en culture anaérobie.

EXPÉRIENCE IV.

Chien, 5 ans, 12 kilogrammes 500, 30 mai 1902

La bile cultive en milieux aérobies et anaérobies.

Sur bouillon et gélose ordinaires, apparaissent, en 24 heures, de larges colonies, abondantes, d'un blanc crémeux de *coli bacille*. Les tubes répandent tous une odeur désagréable.

Les tubes de gélose profonde donnent quelques colonies de ce bacille, et un développement extrême d'*entérocoque*.

En 48 heures, ils sont tous envahis par le trouble uniforme et général, caractéristique de la prolifération de ce microorganisme. Ce dernier se présente toujours en diplocoques à gros grains opposés par leur diamètre le plus large, parfois en tétrades, parfois en chaînettes. L'on observe fréquemment une ligne de scissiparité, divisant chacun des cocci par sa partie moyenne, et décomposant en quelque sorte chaque groupe diplococcique en quatre éléments, indice d'une culture active.

Un centimètre cube d'une culture de 48 heures sur bouillon, est injecté dans la veine marginale d'un lapin de 1600 grammes, le 6 juin.

A part une augmentation de température, qui persista pendant trois jours (40°6), l'animal ne présenta aucun phénomène morbide.

Ainsi en cultures ordinaires, *coli bacille*; en cultures anaérobies, *coli bacille et entérocoque*.

Cette toute première série d'expériences fut pratiquée dès le début de nos recherches, alors que nous n'étions pas encore assez familiarisé avec la technique des cultures en gélose profonde, et surtout avec l'une de ses particularités d'une importance extrême : la lenteur remarquable du développement des colonies. Désormais, nous conservons à l'étuve nos tubes de cultures, pendant un laps de temps variant de 12 à 15 jours; ce n'est qu'après cette longue période que nous pouvons réellement affirmer leur stérilité. Les expériences qui suivent, infiniment plus probantes que celles-ci, doivent leurs résultats à une observation prolongée. Certaines des colonies décrites n'ont pu être décelées qu'après 8 et 10 jours de séjour à l'étuve.

EXPÉRIENCE V

Chien, 3 ans, 8 kilogr., 30 octobre 1902

La bile aspirée est franchement verte et présente de nombreux grumeaux.

Les cultures aérobies restent négatives.

Le 4 novembre seulement, l'on peut, au microscope, noter dans les 4 premières dilutions de gélose sucrée, l'apparition de colonies brunâtres, dentelées, offrant à leur périphérie, deux ou trois prolongements.

Les colonies se développent les jours suivants, et prennent l'aspect de disques blanchâtres, aplatis, avec, en leur centre, un point sombre plus opaque.

L'examen sur lames colorées montre un bacille plus ou moins incurvé, de taille inégale, de forme variable, tantôt en massue, tantôt en larmes, tantôt en gros utricules. Ce bacille est granuleux, se colore mal et ne garde pas le Gram.

Ses repiquages en gélose et bouillon, sa non-végétabilité en gélatine l'identifient au *b. funduliformis* avec formes *thétoidiennes*.

EXPÉRIENCE VI

Chien, 4 ans, 10 kilogrammes, 2 novembre 1902

La bile est jaune verdâtre, troublée par de nombreuses mucosités.

Aucun développement en bouillon et gélose aérobies.

Le 4 novembre, l'on note, sur les premiers tubes et dans la zone strictement anaérobie, de nombreux points translucides et réfringents, donnant, au microscope, des bacilles granuleux, courts et extrêmement fins, décolorés par la méthode de Gram.

Les repiquages poussent mal en gélose profonde; ils sont discrets et peu abondants; ils sont négatifs en bouillon et en gélatine : *b. fragilis*.

Les six chiens qui donnèrent lieu aux recherches que nous venons de résumer ont tous été laparotomisés, après anesthésie. Leur plaie fut suturée et la cicatrisation obtenue en 8 jours. La plupart sont, à l'heure actuelle, encore bien portants et ne se ressentent aucunement de leur opération.

Les chiens qui suivent ont été sacrifiés avant la prise de bile vésiculaire.

EXPÉRIENCE VII

Chien, 1 an, 11 kilogrammes, 17 novembre 1902

La bile retirée est verte et limpide.

Les milieux habituels ne donnent lieu à aucun développement.

Le 20 novembre, apparaît un léger trouble dans les 3 premiers tubes de gélose profonde. Les repiquages, opérés sur milieux aérobies et anaérobies, permettent d'isoler un germe anaérobie facultatif : l'entérocoque.

Le premier tube seul donne, outre le léger trouble produit par l'entérocoque, trouble qui occupe la partie supérieure du cylindre d'agar, un louche moins accusé, occupant la zone inférieure seule. Vu au microscope, ce dernier paraît composé d'une multitude de petits points semi-transparents. Ceux-ci repiqués poussent en gélose et en gélatine, en produisant la liquéfaction de ce milieu : *b. radiiformis*.

EXPÉRIENCE VIII

Chien, 7 ans, 7 kilogrammes, 18 novembre 1902

Bile verte et troublée par la présence de grumeaux.

Aucun développement en culture aérobie.

Le 22 novembre, trouble strictement anaérobie, dans les 2 premiers tubes de gélose sucrée profonde. La pipette ramène un liquide visqueux et filant, dégageant une odeur légèrement fétide.

L'on ne note aucun développement de gaz. Les ensemencements secondairement pratiqués liquéfient la gélatine et troublent le bouillon.

L'examen microscopique montre des formes microbiennes, larges, ovalaires, effilées à leurs extrémités, réunies en chaînettes de cinq ou six individus; les chaînettes, loin d'être rectilignes, suivent des directions capricieuses. Ces éléments sont décolorés par la méthode de Gram; ils sont identiques à ceux que HARTMANN et ROGER (1) ont rencontrés et décrits, dans les cas de cystites qu'ils ont étudiés : le *streptobacillus fusiformis*.

D'autre part, dans leur zone profonde, les tubes III et IV de dilution sont occupés par quantité de points brillants et réfringents; cultures de *b. fragilis* que nous repiquons, isolons et identifions, par la suite. Il se présente, ici encore, sous la forme de bacilles, très courts, granuleux, parfois décolorés au centre, ce qui leur donne, par endroits, l'apparence de diplocoques.

EXPÉRIENCE IX

Chien, 6 ans, 23 kilogrammes, 27 novembre 1902

La bile recueillie est verdâtre et rendue nuageuse par quelques filaments muqueux.

Les cultures aérobies sont négatives.

Les premiers tubes sont rendus inutilisables pour tout examen ultérieur, la mucine et les albuminoïdes de la bile se sont précipités, coagulés et opacifient totalement le milieu.

Les tubes IV et V offrent de très rares colonies, sous forme de points sombres, munis de prolongements périphériques, ou sous forme de disques jaunâtres.

(1) HARTMANN et ROGER, *loc. cit.*

Nous repiquons et isolons un bacille court, irrégulier, à renflements, décoloré par le Gram : *B. funduliformis*.

Il nous a été possible, sur lames colorées, de noter, par endroits, certaines formes bacillaires, courtes et granuleuses, ressemblant au *B. fragilis*, mais il nous a été impossible de les repiquer et isoler.

EXPÉRIENCE X

Chien, 5 ans, 7 kilogrammes, 2 décembre 1902

La bile est épaisse, et très foncée en couleur.

Sur milieux ordinaires, nous isolons le *coli bacille*. Ce germe n'offre d'ailleurs qu'un développement fort peu marqué. Sa culture en gélose anaérobie est infiniment plus active. Les deux premiers tubes de dilution donnent quelques colonies nettes et lenticulaires, apparaissant indistinctement dans les zones superficielle et profonde, sans dégagement gazeux. En 3 jours, elles ont atteint leur complet développement et le microscope y décèle le *coli bacille* à l'état pur.

Le 11 décembre (9 jours après l'ensemencement), nous notons, dans les tubes III et IV, l'apparition discrète de quelques colonies sphériques, jaunes brunâtres de *B. funduliformis*, avec prédominance marquée des formes *thétœidiennes*.

EXPÉRIENCE XI

Chat, 29 septembre 1902

La bile vésiculaire est limpide et de couleur vert foncé.

L'on obtient, en gélose profonde et le 5^e jour seulement, quelques très rares colonies dans la zone anaérobie des deux premiers tubes; les colonies, très peu volumineuses, cessent de s'accroître le 13 octobre; elles contiennent un micro-organisme d'aspect sphérique et lenticulaire : *B. funduliformis*, à formes *thétœidiennes*. Nous ne pouvons que difficilement le repiquer et l'isoler.

EXPÉRIENCE XII

Chat, 30 septembre 1902

La bile est vert foncé avec des reflets de couleur orange.

Aucune colonie en bouillon et gélose aérobies.

Le 3^e jour, apparaissent deux disques sphéroïdaux, de couleur jaune pâle, dans les tubes III et IV de gélose profonde. Ils contiennent un bacille mince, flexueux, strictement anaérobie et gardant le Gram : le *B. ramosus*.

Le 7 octobre seulement (8 jours d'étuve), l'on note, dans la zone profonde du tube V, une colonie opaque, au centre plus foncé et à la périphérie hérissée de hachures qui lui donnent l'aspect d'une pomme épineuse, d'un hérisson. Elle contient un bacille identique au précédent : *B. ramosus*, ainsi que l'établissent les divers repiquages.

Les 2 premiers tubes de gélose profonde avaient été, le premier jour, envahis par un dégagement gazeux considérable produit par le *perfringens*, ce qui les rendait inutilisables pour l'isolement de tout autre espèce microbienne.

Le *ramosus* et le *perfringens* se sont montrés dénués de toute action pathogène pour le cobaye. Seule apparut une légère induration au point d'inoculation.

EXPÉRIENCE XIII

Porc, 25 septembre 1902

Le liquide vésiculaire est limpide et jaune clair.

Lesensemencements en milieux ordinaires restent sans résultat.

En gélose sucrée et dans les deux premiers tubes, nous notons, le quatrième jour, l'apparition de petites colonies profondes, jaunâtres, au centre opaque, à la périphérie translucide, aux bords estompés et indécis.

Les repiquages en gélose donnent des colonies identiques d'aspect.

Elles contiennent un micro-organisme aux formes bizarres, incurvées et granuleuses, parfois globuleuses, se colorant mal par places, si bien qu'à côté de bacilles fort bien teintés s'en trouvent d'autres absolument incolores : *bacillus funduliformis* avec formes *thétoïdiennes*.

Ce germe reste sans action sur la souris et le cobaye.

EXPÉRIENCE XIV

Porc, 25 septembre 1902

La bile est trouble, sirupeuse, de couleur jaune, avec des reflets rougeâtres.

Aucun développement sur milieux aérobies. En quatre jours, apparaissent dans les tubes I et II de gélose profonde, de petites colonies nettes, anaérobies strictes, au centre opaque, à la circonférence, translucide, analogues en tous points aux colonies que nous venons de décrire (Exp. XIII).

Nous isolons et repiquons un bacille aux formes extraordinairement ramifiées, bourgeonnantes, granuleuses et décolorées par le Gram : le *B. funduliformis*,

EXPÉRIENCE XV

Bœuf, 25 septembre 1902

La bile est limpide, peu visqueuse de consistance, et de couleur vert olive.

Rien en cultures aérobies.

Les tubes I et II de gélose profonde offrent, en 4 jours, dans leur portion tout inférieure, quatre à cinq petites colonies, du volume d'une tête d'épingle, de couleur jaune brunâtre, aux limites bien nettes et bien précises. En repiquages, nous retrouvons la même morphologie et la même lenteur de développement, moins accusées pourtant.

Elles sont dues au développement d'un bacille granuleux, prenant très mal les diverses teintures, ne gardant pas le Gram, et offrant une extrême variabilité d'aspects. Tantôt l'on trouve un bâtonnet incurvé, tantôt un bacille en massue, en larme, tantôt des filaments ramifiés et arborescents. Assez fréquemment, le fond de la préparation légèrement teinté se raréfie autour de ces diverses formes, donnant ainsi l'apparence d'une capsule : le *B. funduliformis*.

EXPÉRIENCE XVI

Bœuf, 25 septembre 1902

Le liquide recueilli est trouble, de consistance sirupeuse, de couleur jaune.

Aucun développement sur gélose et bouillon ordinaires.

Les deux premières dilutions en gélose profonde sont fragmentées, dès 48 heures, par de nombreuses bulles de gaz à odeur butyrique, dues au développement du *B. perfringens*.

Les tubes III et IV donnent en 9 jours une nuée de petites

colonies poussiéreuses, dont le développement s'arrête net à 2 centimètres de la surface libre de l'agar. Au microscope, à un faible grossissement, elles paraissent comme autant de points noirs, aux contours nettement limités. Repiquées sur les divers milieux anaérobies, elles poussent abondamment, sauf en gélatine, en gardant les mêmes caractères.

Elles contiennent un bacille granuleux, aux formes infiniment dissemblables et variées, depuis celle d'un bâtonnet, jusqu'aux aspects ramifiés et arborescents : le *B. funduliformis*.

Enfin, dès le 4^e jour, les tubes VII et VIII avaient cultivé, offrant, dans la zone anaérobie, de nombreuses colonies, au centre translucide, aux contours hachurés, hérissés de prolongements. Vues à un faible grossissement, elles offraient exactement l'aspect d'étoiles de mer, et dégageaient une odeur légèrement fétide.

L'on y décèle un bacille fin et court, rectiligne, enchevêtré en amas, et restant coloré par le Gram : *B. ramosus*.

Le *perfringens* est inoculé dans le péritoine d'un cobaye de 600 grammes, à la dose d'un centimètre cube. Nous ne pouvons noter qu'un nodule au point d'inoculation, sans production d'abcès.

Le *ramosus*, de même, reste sans action sur un cobaye de 650 grammes. L'injection était pratiquée dans le tissu sous-péritonéal, à la dose de 1 centimètre cube.

EXPÉRIENCE XVII

Lapin, 4 kilogrammes 200, 12 août 1902

Bile claire, limpide, de couleur verte.

Rien en cultures aérobies et anaérobies.

EXPÉRIENCE XVIII

Lapin, 5 kilogrammes 300, 10 septembre 1902

Bile verte, claire et limpide.

Résultats négatifs en aérobiose et anaérobiose.

Le premier tube de gélose profonde avait présenté quelques points jaunâtres et translucides, d'où l'on avait isolé une forme bacillaire courte et décolorée par le Gram. L'impossibilité d'obtenir un repiquage doit nous faire considérer ce cas comme négatif.

EXPÉRIENCE XIX

Lapin, 5 kilogrammes 500, 13 septembre 1902

Bile très limpide, de couleur vert foncé.

Rien en milieux habituels et en gélose profonde.

EXPÉRIENCE XX

Lapin, 3 kilogrammes 600, 20 septembre 1902

Bile verte et très limpide.

Ensemencements aérobies et anaérobies négatifs.

Ces nombreux résultats sont groupés dans le tableau suivant.

TABLEAU DU
Microbisme normal de la Vésicule

EXPÉRIENCES	MILIEUX AÉROBIES	MILIEUX ANAÉROBIES
Exp. I (<i>Chien</i>).	O	Entérocoque. Radiiformis.
Exp. II (<i>Chien</i>).	O	O
Exp. III (<i>Chien</i>).	O	O
Exp. IV (<i>Chien</i>).	Coli Bacille	Coli Bacille. Entérocoque.
Exp. V (<i>Chien</i>).	O	Funduliformis.
Exp. VI (<i>Chien</i>).	O	Fragilis.
Exp. VII (<i>Chien</i>).	O	Entérocoque. Radiiformis.
Exp. VIII (<i>Chien</i>).	O	Fragilis. Streptobacillus fusiformis.
Exp. IX (<i>Chien</i>).	O	Funduliformis. Fragilis.

Microbisme normal de la Vésicule (suite)

EXPÉRIENCES	MILIEUX AÉROBIES	MILIEUX ANAÉROBIES
Exp. X (<i>Chien</i>).	Coli Bacille	Coli Bacille. Funduliformis.
Exp. XI (<i>Chat</i>).	O	Funduliformis.
Exp. XII (<i>Chat</i>).	O	Perfringens. Ramosus.
Exp. XIII (<i>Porc</i>).	O	Funduliformis.
Exp. XIV (<i>Porc</i>).	O	Funduliformis.
Exp. XV (<i>Bœuf</i>).	O	Funduliformis.
Exp. XVI (<i>Bœuf</i>).	O	Funduliformis. Perfringens. Ramosus.
Exp. XVII (<i>Lapin</i>).	O	O
Exp. XVIII (<i>Lapin</i>).	O	O
Exp. XIX (<i>Lapin</i>).	O	O
Exp. XX (<i>Lapin</i>).	O	O

Ainsi, loin d'être toujours aseptique, le contenu normal de la vésicule biliaire est presque constamment, au contraire, peuplé d'espèces microbiennes variées, toutes anaérobies. Sur 20 examens, 2 fois seulement, nous pûmes isoler le coli bacille, germe anaérobie facultatif.

La bile vésiculaire du chien, animal de choix pour une telle expérimentation, a donné des résultats positifs dans 8 cas, sur 10 étudiés (80 p. 100), soit que l'on n'ait décelé qu'une variété microbienne, soit que plusieurs germes aient été trouvés associés.

Nos recherches sur la bile vésiculaire de chat, de porc et de bœuf, nous ont amené à des constatations identiques, plus

amplement confirmatives encore d'un microbisme latent normal, puisque, dans tous les cas, les ensemencements se sont montrés fertiles.

Seul, de nos sujets en expérience, le lapin fait exception à la règle, encore que nous considérions comme négatif un cas rendu simplement douteux, par l'inutilité des repiquages. Nous avons cru voir tout d'abord dans ce fait, l'influence d'une alimentation purement végétale et conséquemment, de fermentations intestinales moins prononcées que chez les carnivores. L'hypothèse ne peut être soutenue, après les résultats que nous a donnés l'étude bactériologique du contenu vésiculaire chez le bœuf. Nous nous contentons, pour le moment, de signaler cette exception, sans tenter une explication, qui, à l'heure actuelle, serait purement théorique.

Ici encore, la contradiction flagrante qui éclate entre nos conclusions et celles des travaux antérieurement entrepris sur le même sujet ne tient qu'à la seule technique employée. Toute l'opposition résulte de la recherche de la flore anaérobie, que les précédents observateurs avaient totalement négligée. Il suffit de parcourir la longue liste de ces derniers germes, dans le tableau ci-dessus — colonne de droite — pour se convaincre de l'immense lacune que laissait une étude ainsi incomplète.

Cette infection physiologique anaérobie se cantonne-t-elle aux seules voies biliaires extra-hépatiques inférieures — vésicule et cholédoque, — remonte-t-elle, au contraire, plus haut dans les canaux hépatiques et ainsi jusqu'au hile du foie? C'est ce dont nous avons cherché à nous assurer dans une autre série d'expériences :

§ IV. — *Canaux hépatiques.*

Afin d'obtenir une prise de liquide assez considérable, nous

n'avons utilisé que de gros chiens, présentant des conduits larges, assez distendus par leur contenu et faciles à saisir. Il fallait éviter tout mouvement respiratoire, susceptible d'apporter une gêne quelconque dans la pureté de la prise, ou un obstacle à la plus rigoureuse aseptie. A cet effet, nos animaux furent tous sacrifiés quelques minutes avant la laparotomie.

Sur chacun d'eux, nous avons pratiqué deux séries d'ensemencements : la première, avec la bile retirée d'un gros canal hépatique du côté droit; la seconde, avec le liquide recueilli dans le grand conduit collecteur de presque tous les canaux hépatiques des lobes gauches. Ce dernier, après un assez long trajet, va se jeter directement dans le cholédoque, à 3 centimètres environ au-dessus de son embouchure intestinale. Ainsi que nous l'avons indiqué déjà, par mesure de précaution, nous plaçons, chaque fois, deux pinces à forcipressure, l'une sur le canal cystique, à sa sortie de la vésicule biliaire, l'autre sur le canal hépatique que nous voulons étudier, à sa jonction avec le cystique ou le cholédoque. Assuré, de cette façon, de n'aspirer que de la bile contenue dans le canal hépatique, nous perforons celui-ci avec notre pipette, la pointe dirigée vers le hile du foie. Cette dernière ayant bien pénétré dans l'intérieur du conduit, ce qu'il est aisé de constater par le libre jeu de son extrémité dans le canal, lorsqu'on imprime à l'instrument de courts mouvements de va et vient, il ne reste qu'à pratiquer une légère aspiration. La bile hépatique monte par poussées successives dans la pipette maintenue exactement dans sa position première. Ce dernier temps de l'opération est singulièrement facilité par l'adaptation à l'extrémité libre de la pipette, d'un tube de caoutchouc, dont le bout supérieur est reçu dans la bouche.

Jamais à aucun moment, nous n'avons cherché à augmenter la rapidité et la quantité de l'écoulement de la bile, par

des manœuvres de pression ou de massage exercées à la surface du foie, restant toujours, autant qu'il était en notre pouvoir, dans les conditions de la vie normale.

EXPÉRIENCE I

Chien, 1 an, 11 kilogrammes, 17 novembre 1902

1° Canal hépatique droit.

La bile aspirée est de couleur jaune d'or, et limpide d'aspect.

Aucun développement ne peut être noté, aussi bien en cultures anaérobies qu'aérobies.

2° Canal hépatique gauche.

Mêmes caractères du liquide aspiré, même résultat négatif des ensemencements.

EXPÉRIENCE II

Chien, 1 an, 7 kilogrammes, 18 novembre 1902

1° Canal hépatique droit.

Bile verte, limpide.

Rien en cultures ordinaires ; rien en milieux profonds.

2° Canal hépatique gauche.

Aucune colonie dans les différentes cultures.

EXPÉRIENCE III

Chien, 6 ans, 23 kilogrammes, 27 novembre 1902

1° Canal hépatique droit.

Bile claire, de couleur jaune.

Ne donne aucun résultat en ensemencements, tant aérobies qu'anaérobies.

2° Canal hépatique gauche.

Rien en milieux habituels.

Douze jours après la prise, l'on note, dans le 1^{er} tube de gélose sucrée profonde, l'apparition de 3 petites colonies brunâtres, irrégulières de forme, exactement anaérobies.

L'on y trouve à l'état pur le *B. funduliformis*.

La bile vésiculaire de ce chien était peuplée du même micro-organisme.

EXPÉRIENCE IV

Chien, 5 ans, 41 kilogrammes, 1902

1° Canal hépatique droit.

Bile claire, sans grumeaux, de couleur verte.

Ensemencements aérobies et anaérobies négatifs.

2° Canal hépatique gauche.

La prise est moins pure que la précédente, le liquide est souillé d'une petite quantité de sang.

Rien en milieux ordinaires.

Le premier tube, seul, de gélose profonde, sur 6 ensemencés, présente, dès le second jour, 2 à 3 grosses colonies d'un jaune pâle, contenant un *streptocoque* à courtes chainettes, décoloré par le Gram, repiquable en milieux ordinaires.

L'absence de toute trace de culture et dans les tubes qui suivent, et dans les milieux aérobies, nous fait un devoir de considérer ces colonies comme le fait d'une contamination secondaire, purement accidentelle.

Nous avons réuni ces divers résultats dans le tableau suivant :

TABLEAU DU
Microbisme normal des canaux hépatiques.

EXPÉRIENCES		MILIEUX AÉROBES	MILIEUX ANAÉROBES
CHIEN I	Exp. I. Canal hép. droit.	O	O
	Exp. II. Canal hép. gauche.	O	O
CHIEN II	Exp. III. Canal hép. droit.	O	O
	Exp. IV. Canal hép. gauche.	O	O

Microbisme normal des canaux hépatique (suite)

EXPÉRIENCES		MILIEUX AÉROBES	MILIEUX ANAÉROBES
CHIEN III	Exp. V. Canal hép. droit.	O	O
	Exp. VI. Canal hép. gauche.	O	B. funduliformis.
CHIEN IV	Exp. VII. Canal hép. droit.	O	O
	Exp. VIII. Canal hép. gauche.	O	O

Sur 8 examens du contenu des canaux hépatiques, ce dernier ne s'est montré fertile qu'une fois en anaérobiose; toutes les cultures en milieux aérobies, sans exception, sont restées stériles.

Le seul cas, où nous avons noté un développement microbien anaérobie, concernait un de ces longs canaux hépatiques du côté gauche, lesquels vont, après un trajet étendu, rejoindre le cholédoque dans un point très proche de l'union de ce conduit, avec le tube intestinal. Il est donc infiniment probable qu'à l'instar de la vésicule, l'infection anaérobie aura gagné ce canal hépatique, sur une certaine hauteur de son trajet. Mais nous restons convaincu que la flore anaérobie s'arrête à la vésicule biliaire; elle s'atténue progressivement dans les canaux hépatiques au fur et à mesure que l'on se rapproche du hile de foie, pour disparaître alors complètement. D'ailleurs, les quatre canaux hépatiques du côté droit à trajet court, semblables par conséquent aux canaux hépatiques de l'homme, ont quatre fois donné des cultures absolument négatives. Il fallait donc, comme confirmation, poursuivre jusque dans le foie l'étude bactériologique des ramifications de l'arbre biliaire.

B. — VOIES INTRA-HÉPATIQUES

§ I. — *Technique opératoire*

Nos recherches initiales sur les voies biliaires intra-hépatiques, portèrent sur les animaux se rapprochant de l'homme par leur alimentation variée, le chien et le chat. La constance des résultats négatifs ainsi obtenus nous engagea, par la suite, à pratiquer quelques expériences de contrôle sur le cadavre, mais dans des conditions bien déterminées et en cherchant à nous garantir, autant qu'il était en notre pouvoir, des multiples causes d'erreurs signalées plus haut.

Notre première série d'études fut poursuivie selon le mode opératoire suivant :

L'animal, chien ou chat, étant sacrifié, puis laparotomisé, nous plaçons deux pinces à forcipressure sur les voies biliaires, au niveau du hile. Après quoi, les mains recouvertes de gants stérilisés, nous enlevons le foie et le transportons rapidement sur un lit de compresses stériles. Muni d'une série de couteaux de coupe, préalablement flambés, nous pratiquons, chaque fois avec un nouvel instrument, trois ou quatre sections successives du parenchyme hépatique portant sur chacun de ses lobes, sur un plan parallèle au hile. Sur la tranche ainsi sectionnée, l'on aperçoit les conduits biliaires intrahépatiques, comme autant de points jaunes, desquels s'écoule parfois une gouttelette de bile. Nous prélevons ainsi une certaine quantité de gouttelettes, soit directement, soit après introduction de la pipette dans le conduit biliaire, et la totalité de ces petites prises successives, délayée dans un peu de bouillon stérile, est répartie dans les milieux de cultures. C'était pour nous le seul moyen de recueillir une quantité de bile intra-hépatique assez considérable.

Cette technique ne laisse pas que d'être passible de cer-

ains reproches. Son défaut le plus grave est la contamination, presque fatale, de la prise de bile par une certaine quantité de sang, lequel, on le sait, est susceptible de contenir certaines variétés microbiennes, pendant les périodes digestives principalement. Nous avons pris soin d'obvier le plus possible à cet inconvénient, en sacrifiant nos animaux, à une heure très éloignée des repas.

Quant aux expériences de contrôle sur la bile intrahépatique humaine, nous avons pris la précaution de ne les pratiquer qu'au cours des mois d'hiver, sur des individus morts rapidement, et chez lesquels, l'autopsie, faite 24 heures seulement après la mort, ne révélait aucune lésion cadavérique appréciable. Aussi nos cas sont-ils fort peu nombreux. Par contre, les constatations auxquelles ils donnèrent lieu, par leur rigoureuse exactitude et leur analogie frappante, apportent confirmation pleine et entière à nos résultats expérimentaux. La technique fut identique à celle que nous avons employée pour les prélèvements de bile intrahépatique chez l'animal.

§ II. — *Voies intra-hépatiques chez l'animal.*

EXPÉRIENCE I

Chien, 4 octobre 1902

Prise légèrement teintée de sang.

Ensemencements aérobies et anaérobies négatifs.

EXPÉRIENCE II

Chien, 14 octobre 1902.

Prise de bile presque pure.

Rien en milieux ordinaires et en milieux profonds.

EXPÉRIENCE III

Chat, 16 octobre 1902

La bile est très légèrement mêlée de sang.
Aucun développement sur les divers milieuxensemencés.

EXPÉRIENCE IV

Chien, 23 octobre 1902

Prise de bile intra-hépatique jaune d'or, sans traces de sang.
Rien dans les cultures.

EXPÉRIENCE V

Chien, 30 octobre 1902

Bile mêlée d'un peu de sang.
Cultures négatives.

EXPÉRIENCE VI

Chien, 2 novembre 1902

Le liquide aspiré est assez fortement teinté par le sang.
Rien en culture aérobie.
Le 1^{er} tube de gélose profonde cultive en 24 heures, avec dégagement intense de gaz, d'odeur butyrique ; on y trouve le *b. perfringens* à l'état pur.

EXPÉRIENCE VII

Chat, 13 novembre 1902

Bile presque pure, à peine teintée par une très légère quantité de sang.
Les cultures restent stériles.
Devant la constance des résultats, nous n'avons pas jugé utile de prolonger outre mesure les expériences.

TABLEAU DU
Microbisme normal de voies biliaires intrahépatiques
chez l'animal

EXPÉRIENCES	MILIEUX AÉROBIES	MILIEUX ANAÉROBIES
Expérience I (<i>Chien</i>).	O	O
Expérience II (<i>Chien</i>).	O	O
Expérience III (<i>Chat</i>).	O	O
Expérience IV (<i>Chien</i>).	O	O
Expérience V (<i>Chien</i>).	O	O
Expérience VI (<i>Chien</i>).	O	B. perfringens.
Expérience VII (<i>Chat</i>).	O	O

Les cultures aérobies sont donc restées stériles dans tous les cas, les milieux anaérobies n'ont donné qu'une fois sur 7 un développement, limité à un seul tube, d'un germe anaérobie extrêmement banal et des plus répandus dans notre économie. Ce cas positif est rendu plus que douteux par la proportion considérable de sang qui, mélangé à la bile, futensemencé avec cette dernière. Nous nous croyons autorisé à conclure à la stérilité pour ainsi dire absolue des voies biliaires intra-hépatiques de l'animal.

§ III. — Voies intra-hépatiques chez l'homme

EXPÉRIENCE I

Homme, 56 ans. Hôpital Broussais, salle Lasègue, n° 9. Mort d'hémorragie cérébrale. Autopsie le 8 mars 1903, 27 heures après la mort. Prise de bile jaune clair après coupes du foie portant sur les deux lobes, à 2 centimètres du hile.

Ensemencements aérobies et anaérobies négatifs.

EXPÉRIENCE II

Homme, 44 ans. Hôpital Broussais, salle Lasègue, n° 20. Cirrhose alcoolique et tuberculose péritonéale. Autopsie le 28 octobre 1903, 29 heures après la mort.

Prise de bile jaune d'or, après coupes successives portant sur les lobes du foie, à 3 centimètres, puis à 4 cent. 1/2 du hile.

Cultures aérobies négatives.

Les cultures anaérobies donnent un développement abondant de *B. perfringens*.

EXPÉRIENCE III

Femme, 45 ans. hôpital Broussais, salle Axenfeld, n° 14. Hémorragie cérébrale. Autopsie 28 heures après la mort, le 5 décembre 1903. Prise de bile pure à 3 et 4 centimètres du hile.

Cultures aérobies et anaérobies négatives.

EXPÉRIENCE IV

Homme, 42 ans. Hôpital Broussais, salle Lasègue, n° 2. Mort d'hémorragie cérébrale, après 10 jours d'agonie. Autopsie 42 heures après la mort, le 19 janvier 1904. Prise de bile à 4 centimètres du hile.

Les cultures aérobies et anaérobies donnent une prolifération intense de *coli bacille*.

EXPÉRIENCE V

Homme, 33 ans. Hôpital Broussais, salle Delpèch. Mort foudroyante par hémorragie ventriculaire. Autopsie le 2 février 1904, 27 heures après la mort. Prise de bile à 1 centimètre du hile.

Lesensemencements aérobies et anaérobies restent stériles.

TABLEAU DU
Microbisme normal des voies biliaires intrahépatiques
chez l'homme

EXPÉRIENCES	MILIEUX AÉROBES	MILIEUX ANAÉROBES
Expérience I.	O	O
Expérience II.	O	Perfringens.
Expérience III.	O	O
Expérience IV.	Coli Bacille.	Coli Bacille.
Expérience V.	O	O

Malgré toute la réserve que l'on doive apporter dans les études micrographiques portant sur le cadavre, il est difficile néanmoins de ne pas tenir compte des trois faits négatifs que nous rapportons. Le luxe de garanties dont nous sommes entouré, l'identité de ces résultats avec nos résultats de laboratoire donnent à ce tableau une valeur toute particulière.

L'expérience II portait sur un foie cirrhotique; l'expérience IV concernait un malade qui avait présenté une agonie de près de 10 jours; il n'y a donc rien de surprenant à ce que, dans ces deux cas, lesensemencements se soient montrés positifs.

Notons, ici encore, la prédominance des germes anaérobies sur les microbes aérobies.

Voulons-nous, dès lors, synthétiser cette longue étude du microbisme normal aux différents étages de l'arbre biliaire, et donner une vue d'ensemble de la bactériologie de l'appareil biliaire, voici la conception que nous devons nous en faire :

Le cholédoque est, *dans son entier*, le siège d'une flore mi-

crobienne variée, composée de germes multiples aérobies et anaérobies.

Les microbes aérobies occupent le canal sur une étendue considérable, ils s'arrêtent invariablement en un point correspondant à peu près à l'union de son tiers supérieur avec ses deux tiers inférieurs. Les anaérobies au contraire l'habitent sur toute sa longueur.

Les germes anaérobies remontent plus haut encore, ils envahissent la vésicule biliaire, laquelle est donc constamment le siège d'une infection cavitaire, normale, anaérobie. Très rarement, les microorganismes aérobies arrivent, à l'état physiologique, jusqu'à la vésicule et, dans les deux seuls cas où il nous fut possible d'obtenir des cultures positives en milieux ordinaires, celles-ci décelèrent le *coli bacille* seul.

Au fur et à mesure que l'on s'élève vers le hile du foie, l'on constate d'une part la disparition totale des aérobies, d'autre part une sensible diminution dans le nombre et dans la fréquence des anaérobies. Ceux-ci, en effet, extrêmement rares et inconstants dans la portion inférieure des canaux hépatiques, ne dépassent point la zone moyenne de ces conduits.

Enfin, ce n'est que par exception que l'on retrouve quelques rares germes anaérobies dans les ramifications biliaires intra-hépatiques.

Nous avons tenté de reproduire dans le schéma ci-contre les différentes phases de ce microbisme normal (fig. 1).

L'on voit la colonne noire, représentant les germes anaérobies et aérobies associés, sortir de l'intestin et remonter, uniformément teintée jusqu'au tiers supérieur du cholédoque; après quoi, la couleur noire va en se dégradant, indice du décroissement progressif subi par les aérobies. Bientôt restent seuls les traits hachurés, caractéristiques des seuls microbes anaérobies. Ces traits occupent dans son entier la vésicule biliaire. Ils existent encore dans les portions

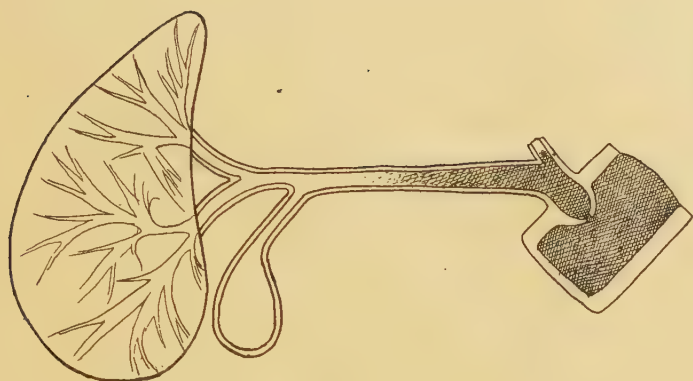


Fig. 2. — Le microbisme normal classique.
(aérobie pur).

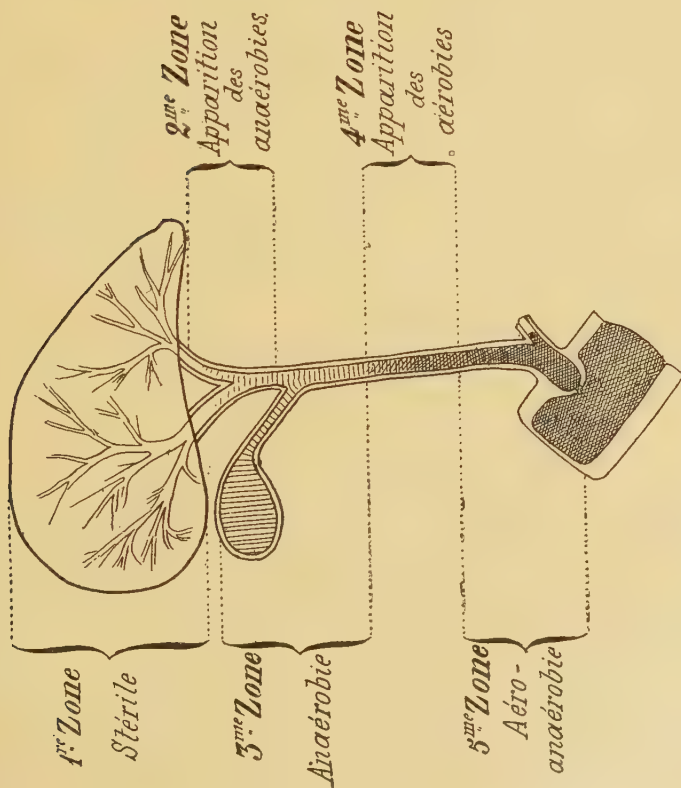


Fig. 1. — Le microbisme normal (aéro-anaérobie).

inférieures des canaux hépatiques, mais s'espacent de plus en plus pour disparaître et laisser bientôt ceux-ci vierges de toute coloration.

En regard de ce schéma, nous avons placé un second dessin (fig. 2), le plan du microbisme normal classique, tel qu'il résultait des recherches antérieures. L'opposition qui existe entre ces deux figures dispense de tout commentaire.

CHAPITRE IV

LE MICROBISME PATHOLOGIQUE

De même que pour le microbisme normal, nous aurions voulu présenter un ensemble de recherches systématiques, basé sur l'étude bactériologique des diverses affections de l'arbre biliaire à ses différents étages. Malheureusement, la clinique est loin d'offrir les latitudes que donne l'expérimentation. Néanmoins, en dépit de certaines lacunes qu'il ne nous a pas été permis de combler jusqu'ici, nous tenterons de suivre, pour le microbisme pathologique, un plan analogue à celui que nous avons jusqu'ici établi.

A. — *AFFECTIONS DES VOIES EXTRA-HÉPATIQUES*

§ I. — *Les Cholécystites.*

Il est, dans la technique des recherches microbiologiques, aussi bien aérobies qu'anaérobies, une condition primordiale qui, surtout dans le cas où le liquide à examiner est purulent, acquiert une importance capitale : la rapidité des ensemencements, lesquels doivent être aussi rapprochés qu'il est possible du moment de la prise. En abandonnant, en effet, un certain temps la prise à elle-même, non seulement le rapport des diverses espèces microbiennes qu'elle contient, change et parfois dans des proportions très considérables, mais

encore, le séjour prolongé à l'air peut atteindre, dans leur vitalité, certaines races anaérobies particulièrement fragiles; l'on risque ainsi d'obtenir des résultats incomplets. Aussi avons-nous tenu, chaque fois, à assister nous-même à l'opération — cholécystostomie, cholécystectomie — suivant les cas. Dès que l'obligeance du chirurgien nous mettait en possession du produit à examiner, toujours recueilli au cours de l'opération dans des conditions d'asepsie parfaites par conséquent, nous pratiquions immédiatement les premiersensemencements.

Les rares cas où il ne nous fut pas possible d'assister à l'opération et par suite de cultiver aussitôt le liquide vésiculaire, sont soigneusement signalés.

Nous insistons, ici encore, sur la nécessité de cultiver de grandes quantités de liquide, principalement lorsque ce dernier est purement kystique et clair, ainsi qu'il arrive si fréquemment dans la cholécystite lithiasique. En cas de suppuration, il est utile de diluer le pus dans une certaine quantité de bouillon stérile, avant l'ensemencement. Cette manœuvre assurera la répartition égale des espèces microbiennes dans les couches profondes de la gélose sucrée.

Pour toute cette étude, nous avons suivi la même technique: examen microscopique du liquide sur lames, ensemencements en cultures aérobies, ensemencements en cultures anaérobies.

Nous divisons nos cas de cholécystites en cholécystites lithiasiques simples non purulentes, et en cholécystites lithiasiques suppurées.

I. — CHOLÉCYSTITES LITHIASIQUES NON SUPPURÉES

OBSERVATION I. — Néoplasme des voies biliaires. Cholécystite lithiasique. Cholécystostomie (Dr TUFFIER).

M^{me} N..., âgée de 57 ans. A vu subitement, le 4 avril 1902, un ictère intense envahir ses téguments, en même temps que ses matières se coloraient en brun et que ses urines devenaient extrêmement foncées.

A la palpation, l'on sent dans le flanc droit, une tumeur d'une dureté excessive, du volume d'une grosse orange, dépassant les fausses côtes et s'étendant jusqu'à l'ombilic, sur un diamètre de 7 à 8 centimètres environ.

L'état général est précaire. Il n'existe pas d'adénopathie.

La malade va s'affaiblissant de plus en plus.

La cholécystostomie est pratiquée le 23 mai 1902. L'opération confirme le diagnostic de cancer des voies biliaires, en même temps qu'elle montre une vésicule bourrée de nombreux calculs de petite taille.

Examen bactériologique

La bile recueillie est claire, très peu colorée et de consistance séreuse; elle ne présente aucune odeur.

Examen direct. — L'examen sur lames décèle un bâtonnet court, ovoïde, ne gardant pas le Gram et assez mobile en goutte libre.

Ensemencements. — Le bouillon et la gélose ordinaires offrent une culture très abondante de *coli bacille*.

Les 7 tubes de gélose profonde ensemencés cultivent tous; les premiers avec une intensité telle que leur contenu est devenu entièrement opaque, grâce à la confluence des colonies; le trouble est autant aérobie qu'anaérobie et s'étend de la surface libre de l'agar à l'extrême fond du tube. Toutes les colonies contiennent à l'état pur le *coli-bacille*.

Inoculations. — Un cobaye reçoit, sous la peau de l'abdomen, une culture de 48 heures. Les jours suivants apparaît un abcès à pus crémeux, qui se cicatrise bientôt. L'animal est guéri en quinze jours.

En résumé, sur milieux ordinaires et profonds, *coli bacille*.

OBSERVATION II. — Cholécystite calculeuse. — Cholécystostomie
(Prof^r TERRIER)

M^{lle} L... 21 ans. Aucun antécédent hépatique dans la famille.

Père goutteux, a présenté des crises de coliques néphrétiques.

Mère nerveuse et dyspeptique.

La malade a toujours été bien portante, elle présente depuis un an une constipation opiniâtre avec sensation de pesanteur et douleurs abdominales, lorsque le 21 janvier 1902 survient brusquement, dans la nuit, une crise de colique hépatique. Aucun ictère ne paraît par la suite. Il ne persiste que de vagues douleurs avec élancements parfois aigus dans l'hypochondre droit.

L'on constate l'existence, en cet endroit, d'une tumeur volumineuse appendue à la face inférieure du foie, débordant de 9 centimètres le rebord costal. Cette tumeur paraît sujette à certaines variations de volume; la palpation en est douloureuse.

Aucune amélioration ne survenant, la malade est opérée le 16 juin 1902.

Examen bactériologique.

Le contenu vésiculaire est clair, filant et muqueux; de nombreux calculs occupent la vésicule et le canal cystique.

Examen direct. — Les lames, colorées par le Ziehl, donnent quelques formes bacillaires assez fines, plus ou moins incurvées, et de très rares cocci. Par la méthode de Gram, toute la préparation se trouve décolorée.

Ensemencements. — Les milieux ordinaires : gélose en surface, bouillon, gélatine, restent entièrement stériles.

En cultures anaérobies, nous pouvons isoler deux variétés microbiennes :

1° Un coccus troublant abondamment les milieux, gardant le Gram : l'entérocoque;

2° Un bacille fin, coloré par le Gram, donnant, en deux ou trois jours, des colonies fines, à peine visibles, strictement anaérobies. Celles-ci peu à peu se développent et prennent un aspect papilionacé caractéristique : le *bacillus ramosus*.

Inoculations. — Ce bacille inoculé le 27 juin, à la dose de 1 centimètre cube, sous la peau du cobaye, ne produit qu'une légère induration. Celle-ci s'abcède et donne lieu à un écoulement de pus fétide, le 4 juillet.

L'animal guérit le 18 juin, mais garde longtemps encore un gros nodule induré sous-cutané.

Résumé.—Rien sur cultures aérobies. En milieux profonds, deux microbes : *entérocoque*, *B. ramosus*.

OBSERVATION III. — Cholécystite lithiasique. — Cholécystostomie (D^r SCHWARTZ).

M. B..., salle Gosselin, n° 10. Hôpital Cochin.

Aucun antécédent hépatique, pas plus héréditaire que personnel. Se plaint, depuis plusieurs mois, de vives douleurs dans la région de l'hypochondre droit; les douleurs surviennent par crises apparaissant plusieurs heures après les repas. On ne note aucune irradiation à l'épaule droite, aucun ictère.

Le foie est volumineux. Son bord supérieur, délimité par la percussion, monte au niveau du mamelon. L'on perçoit son bord antérieur à trois travers de doigt au-dessous du rebord des fausses côtes. A l'intersection du bord externe du grand droit et du cartilage de la 10^e côte, apparaît une tumeur volumineuse, résistante, piriforme. La palpation bimanuelle du flanc droit et l'épreuve au bleu de méthylène éliminent toute idée de tumeur rénale. A son entrée à l'hôpital, le malade a présenté une crise de douleurs assez aiguës, ayant duré 8 heures environ.

La température, élevée à l'entrée (38°2), est redescendue depuis à la normale.

La cholécystostomie est faite le 19 juin 1902.

Une première prise de liquide intra-vésiculaire est pratiquée aussitôt la vésicule découverte, elle ramène une pipette de liquide muqueux, clair et filant.

Après l'ablation d'un gros calcul enchatonné à l'entrée du canal cystique, il s'écoule à flots une bile franchement colorée cette fois. Nous en recueillons une seconde pipette.

Examen bactériologique

Examen direct. — L'on ne trouve, par coloration au Ziehl, dans le contenu de la première pipette, qu'un petit bacille trapu, ne gardant pas le Gram.

La seconde prise offre, sur lames, un bacille analogue, plus quelques diplocoques restant colorés par la méthode de Gram.

Ensemencements. — Dans l'une comme dans l'autre prise, les cultures sur milieux ordinaires ne donnent aucun résultat.

Les milieux anaérobies prolifèrent activement, avec quelques différences pour chaque cas.

1^{re} Prise. — Les trois premiers tubes de dilution présentent, en 24 heures, une fragmentation intense, par surproduction de gaz à odeur butyrique, on y décèle le *perfringens*.

Dans le tube III de dilution, l'on peut isoler et repiquer une grosse colonie ovale, qui offre ultérieurement toutes les réactions de l'entérocoque.

Le 25 juin seulement, 6 jours après l'ensemencement, apparaît, dans le tube VI, une colonie ovale et bien limitée, qui, repiquée, donne un trouble uniforme du milieu, s'arrêtant à 2 centimètres de la surface : *streptococcus tenuis*.

Enfin, plus tardivement encore, se développe dans le 7^e tube une colonie plate, en disque transparent. Les repiquages en gélatine permettent d'identifier le *B. radiiformis*.

2^e Prise. — Les premiers tubes sont envahis par le *streptococcus tenuis* et l'entérocoque.

Les tubes III et IV donnent, en anaérobiose stricte, quelques très rares colonies de *radiiformis*.

Dans les dernières dilutions (tubes IV, V et VI), cultivé en trois jours le *coli bacille*.

Le *perfringens*, si abondant dans la première prise, a donc totalement disparu, par contre apparaît un nouveau germe, le *coli bacille*.

Inoculations. — Le *perfringens*, injecté à un cobaye de 510 grammes à la dose de 1 centimètre cube, détermine un vaste abcès gazeux, avec décollements assez étendus. La cicatrisation s'opère en 18 jours ; l'animal guérit.

Un deuxième cobaye reçoit, le 2 juillet, 1 centimètre cube de culture sur gélose profonde de *streptococcus tenuis*. Le 4, il existe une légère induration profonde, avec adhérence aux plans superficiels. Le 7, toute trace d'inflammation a disparu.

Une culture forcément mixte d'entérocoque et de *radiiformis* est inoculée à un cobaye de 625 grammes, à la dose de 1 centimètre cube et demi. Deux jours après l'opération, le 27 juin, se produit un

abcès avec larges adhérences. Celui-ci guérit rapidement et, le 9 juillet, la cicatrisation est achevée.

En résumé, le contenu vésiculaire, bien que kystique, offrait, pour chaque cas, quatre espèces microbiennes, cultivant exclusivement en gélose sucrée.

OBSERVATION IV. — Cholécytite lithiasique. — Cholécystostomie (D^r SEGOND).

M^{me} X..., 48 ans. Hôpital de la Salpêtrière. Service du D^r SEGOND.

Présenta, en 1869, un ictère prolongé, à l'occasion d'une grossesse gémellaire terminée avant terme (6^e mois). Cet ictère persiste pendant 11 mois, s'accompagnant de fièvre, de prostration marquée et d'anorexie. En même temps, apparaissaient des hémorragies surtout nasales, de la diarrhée; la malade se trouvait alors en proie à une sombre mélancolie. Sept autres grossesses depuis.

Deux mois avant son entrée à l'hôpital, survinrent des vomissements, avec tympanisme et douleurs abdominales. Cette crise céda à des applications glacées. L'on constate, dès ce moment, l'existence d'une tumeur dans la région hépatique.

Depuis, sans présenter de crises aiguës, la malade éprouve une perpétuelle sensation douloureuse dans l'hypochondre droit. Il n'existe aucune trace d'ictère.

La palpation réveille la douleur en un point fixe et localisé au siège de la vésicule biliaire. Malgré une paroi abdominale surchargée de graisse, l'on arrive à percevoir une masse mobile, du volume d'un gros abricot.

L'opération faite le 18 juin montre une vésicule, libre d'adhérences, de coloration rouge violacé, à parois épaissies notablement et contenant un liquide clair, transparent et incolore.

Deux gros calculs arrondis, du volume d'une cerise, occupaient, le premier l'entrée du canal cystique, le second une logette spéciale creusée dans la paroi vésiculaire.

Examen bactériologique

Examen direct. — Bâtonnets assez grêles, peu abondants, teintés fortement par le Ziehl, mais décolorés par la méthode de Gram.

Cocci, de tailles diverses, les plus gros en diplocoques, les moins volumineux en chaînettes courtes et gardant le Gram.

Ensemencements. — Les milieux ordinaires cultivent.

Le bouillon donne un trouble uniforme, peu abondant, en ondes soyeuses par agitation du tube, sans dépôt et sans odeur.

La gélose offre, en quelques jours, un voile blanc, homogène, assez épais et d'aspect crémeux.

L'examen microscopique montre un bâtonnet cylindrique, très mobile, aux extrémités arrondies, et entièrement décoloré par la méthode de Gram.

Ce bacille, que nous avons de fortes présomptions d'étiqueter *bacille d'Eberth*, a été de notre part l'objet d'une étude approfondie.

L'aspect de ses cultures en différents milieux (non-coagulation du lait, non-production de gaz en bouillon lactosé à 2 p. 100 additionné de carbonate de chaux); l'absence de la réaction de l'indol; la non-coloration du milieu de GRUNBAUM et HUME (1); enfin l'agglutination par le sérum d'un typhique, que nous avions alors à notre disposition, affirment son identité.

Les deux premiers tubes de gélose profonde donnent, le troisième jour après l'ensemencement, de petites colonies fines et translucides, que les repiquages successifs montrent formées par le *B. radiiformis*.

Quelques jours après, apparaissent dans ces tubes et dans les suivants, de petites colonies ovalaires, nettes d'aspect, avec quelques bulles de gaz assez discrètes, exhalant une odeur légèrement nauséabonde: *micrococcus foetidus*.

Dans plusieurs tubes, nous avons pu, entre temps, noter le développement d'un bacille incurvé, granuleux, ne prenant pas le Gram. Il nous fut impossible de repiquer ce micro-organisme et par suite d'arriver à une identification.

En résumé, dans ce liquide kystique, nous trouvons, d'une part un germe aérobie, le *bacille typhique*, d'autre part trois microbes strictement anaérobies: le *radiiformis*, le *micrococcus foetidus*, et un *bacille indéterminé*.

La présence du bacille typhique n'est plus pour nous éton-

(1) GRUNBAUM et HUME. *Loc. cit.*

ner, depuis les faits signalés, il y a longtemps déjà, par DUPRÉ (1).

Nous avons minutieusement fouillé le passé pathologique de la malade, sans y retrouver de fièvre typhoïdénétique. Néanmoins, il est curieux de rapprocher cette présence du bacille typhique dans les voies biliaires des accidents infectieux bizarres présentés autrefois par la malade. Y aurait-il là relation de cause à effet, ou simplement coïncidence (2)?

OBSERVATION V. — Cholécystite lithiasique. — Cholécystectomie
(D^r MICHAUX).

M^{me} B..., 34 ans. Salle Elisa Roy, lit n^o 1 *bis*. Hôpital Lariboisière.

A présenté à l'âge de 19 ans, à l'occasion d'une première grossesse, une crise de coliques hépatiques qui survint au 6^e mois de sa grossesse et dura 3 jours. Cette crise se répète au 8^e mois, puis tous les accidents disparaissent.

21 mois plus tard, nouvelle grossesse, qui n'amena cette fois aucune crise douloureuse.

Il y a 8 ans, une vive émotion ramène l'apparition de violentes douleurs. Depuis cette époque, les crises se répètent fréquemment (4 par semaine), et, dans les 8 jours qui précèdent l'entrée à l'hôpital, deviennent pour ainsi dire subintrantes (tous les 2 jours, douleurs persistant de 20 minutes à 2 heures).

A deux reprises seulement, l'on put constater l'apparition d'un ictère, qui dura une dizaine de jours.

En dehors des crises, il reste une sensation de gêne et de pesanteur dans la région hépatique. Les digestions sont pénibles, et souvent surviennent des vomissements, dans les cinq heures qui suivent les repas. Néanmoins, l'état général reste bon; la malade n'a pas maigri ni perdu de ses forces.

Ne pouvant exercer sa profession d'artiste lyrique que sous l'action répétée de piqûres de morphine, la malade se décide à entrer à l'hôpital.

(1) DUPRÉ. *Loc. cit.*

(2) GILBERT et LIPPMANN. De l'ictère catarrhal d'origine éberthienne (*Soc. de Biol.*, 30 janvier 1904).

L'on ne peut, par la palpation, percevoir de tumeur vésiculaire, tant est épaisse la paroi abdominale.

Le foie ne semble pas très augmenté de volume ; il mesure 12 centimètres et demi de diamètre vertical sur la ligne parasternale, et 13 c. 1/2 sur la ligne mamelonnaire.

Le Dr MICHAUX pratique la cholécystectomie, le 4 juillet 1902. Le liquide recueilli est épais et visqueux, il est totalement décoloré.

Examen bactériologique

Examen direct. — L'on note quelques bacilles rectilignes, assez fins et réguliers, d'ailleurs très rares, et de plus nombreux cocci. La méthode de Gram décolore la préparation.

Ensemencements. — Les milieux ordinaires : gélose, bouillon et gélatine, donnent quelques colonies assez discrètes d'*entérocoque*.

Ce germe envahit entièrement, en 24 heures, les deux premiers tubes de dilution en gélose sucrée profonde.

Dans les deux tubes suivants, apparaissent en trois jours, outre quelques colonies lenticulaires nettes d'*entérocoque*, des points nuageux qui, en se développant, forment des boules élégants au sein de la gélose : *B. nebulosus*.

Enfin, les derniers tubes offrent, encore plus tardivement (5 juin), des colonies en disques sombres et bleuâtres. Au microscope, apparaissent des formes bacillaires ramifiées et irrégulières au possible, décolorées par le Gram : *b. funduliformis*. Ce germe, en repiquages, peut être ramené aux proportions plus simples d'un bâtonnet irrégulier et court, plus ou moins incurvé.

En résumé, en milieux aérobies, une espèce microbienne : l'*entérocoque* ; en gélose profonde, 3 variétés : l'*entérocoque*, le *nebulosus*, le *funduliformis*.

OBSERVATION VI. — Cholécystite lithiasique. — Cholécystostomie (P^r TERRIER).

M. G. W..., de Lille. Présente des antécédents héréditaires et collatéraux franchement hépatiques. Père lithiasique, deux sœurs atteintes également de lithiase biliaire.

Souffre lui-même de douleurs dans le flanc droit, depuis l'année 1884; suit alors, pendant trois années consécutives un régime sévère

et une cure thermale à Vichy. Les douleurs, d'abord très violentes, semblent légèrement s'atténuer, et le malade ne repart pour Vichy que tous les deux ans. En 1896, repris de douleurs hépatiques, il repart à Vichy, puis y retourne en 1897, 1899 et 1901.

Depuis mars 1902, se sent beaucoup plus affaibli, sans que les crises douloureuses aient repris une intensité croissante. Mauvais état digestif, vertiges, mélancolie et idées noires.

L'on ne peut noter une coloration franchement jaune de la peau, mais un léger subictère, se traduisant par un teint bronzé et pigmenté. Les matières fécales présentent par intermittences une décoloration peu marquée.

Par la palpation, l'on sent une vésicule indurée, en forme de battant de cloche, descendant assez bas dans l'abdomen, sensible à la pression.

Le malade est opéré le 9 juillet 1902. La cholécystostomie montre une vésicule divisée en 2 poches par un repli muqueux, l'une bourrée de calculs, l'autre communiquant avec le canal cystique, lequel est libre et perméable.

Examen bactériologique

Le liquide retiré est clair, filant, sirupeux, plus kystique que biliaire.

Examen direct. — L'on aperçoit, par coloration au Ziehl, des formes bacillaires bizarres, contournées, irrégulières, offrant par places des renflements en boule; de plus des bacilles larges et trapus; des bâtonnets courts et arrondis aux extrémités; enfin quelques cocci.

La préparation est décolorée par la méthode de Gram.

Ensemencements. — Les cultures ordinaires restent stériles sur tous les milieux employés.

Les milieux anaérobies n'offrent, deux jours après l'ensemencement, que quelques points translucides, à peine perceptibles.

A un faible grossissement, ces colonies apparaissent comme hérissées de hachures, rappelant vaguement l'aspect d'un oursin. Le microscope y décèle un petit bacille grêle et mince, gardant mal la couleur.

Les repiquages de ces différents points poussent très mal et mettent longtemps à apparaître. Ce bacille offre de grandes analogies avec le *B. fragilis*.

Ce n'est que beaucoup plus tard (19 juillet) que se développent

des points jaunes brunâtres, dont le repiquage est d'ailleurs impossible. Les lames examinées montrent un bacille tantôt trapu, tantôt allongé et bifurqué, rappelant à tous égards le *B. funduliformis*.

En résumé, pas de germes aérobies ; deux variétés anaérobies strictes : *B. fragilis* et *B. funduliformis*. Ce dernier ne peut être repiqué.

OBSERVATION VII. — Cholécystite lithiasique. — Cholécystostomie (Dr HARTMANN).

Une pipette de liquide vert clair, limpide, est envoyée par le Dr HARTMANN, sans plus amples renseignements.

La prise remonte malheureusement à 10 heures.

Examen bactériologique

Examen direct. — Quelques diplocoques, restant colorés par la méthode de Gram.

Ensemencements. — Les diverses cultures aérobies donnent une colonisation peu marquée d'*entérocoque*.

Les tubes de gélose profonde sont envahis par un trouble opaque, dû à une prolifération intense de ce même germe.

Seuls, les 7^e et 8^e tubes offrent, en plus, quelques colonies brunes formées d'un bacille essentiellement polymorphe. Tout repiquage ultérieur est impossible, les cultures étant contaminées toutes par l'*entérocoque*. Les caractères de pleiomorphisme du bacille examiné sur lames rendent bien probable son identification avec le *B. funduliformis*.

Inoculations. — Un lapin reçoit deux centimètres cubes de cultures d'*entérocoque*, en injection sous-cutanée. L'animal ne présente par la suite aucun accident.

En résumé, liquideensemencé trop tard après la prise, prolifération intense du microbe aérobie (*entérocoque*) au détriment du bacille anaérobie (*funduliformis*).

OBSERVATION VIII. — Cholécystite lithiasique. — Fistulisation et drainage de la vésicule (P^r TERRIER).

M^{me} D..., 54 ans.

Aucun antécédent héréditaire hépatique.

Souffre depuis fort longtemps dans la région vésiculaire de douleurs dont l'apparition remonte à l'année 1878. Elle suit irrégulièrement un traitement médical et se trouve bien des cures à Vichy, faites d'une façon intermittente.

En avril 1902, réveil des douleurs qui se font plus aiguës, plus violentes. Léger ictère, avec décoloration des matières fécales. Depuis le mois de juillet, les forces déclinent, l'appétit disparaît, la fièvre s'allume, avec exacerbations vespérales, l'ictère devient plus intense.

La malade entre à la maison de santé, où le P^r TERRIER l'opère le 5 août. Après enlèvement de nombreux calculs, la vésicule est a bouchée aux plans superficiels et drainée.

Examen bactériologique

On recueille une pipette de bile kystique claire, mêlée d'un peu de sang; l'on ne peut pratiquer lesensemencements que 26 heures après la prise.

Ceux-ci ne donnent, sur milieux ordinaires, qu'une espèce microbienne, le *coli bacille*.

Quatre micro-organismes ont pu être isolés et repiqués en cultures anaérobies.

Un *B. perfringens*, peu gazogène, mais poussant activement et rapidement, avec légère fragmentation de la gélose.

Un *coli bacille*, se développant presque en même temps.

Un bacille singulier, aux formes contournées et irrégulières, vésiculeuses et étranglées, ou allongées et ramifiées : *B. funduliformis*, genre *thétoïdes*.

Enfin un gros diplo ou tétracoque, qu'une étude minutieuse nous montra appartenir au groupe des *sarcines* et plus spécialement à la *sarcina minuta* (DE BARY).

Injectée à fortes doses à un cobaye, la sarcine resta sans action pathogène.

En résumé, un bacille en tubes aérobies : le *coli bacille*;

4 variétés microbiennes en gélose profonde : *perfringens*, *coli bacille*, *funduliformis thétœïles*, *sarcina minuta*.

OBSERVATION IX. — Cholécystite lithiasique. — Cholécystostomie
(D^r TUFFIER).

Mad. X... Salle Jarjavay, n^o 2. Hôpital Beaujon.

Opérée le 14 mai 1902, à la suite de crises douloureuses répétées, avec fièvre, prostration, anorexie et ictère.

Nous n'avons pu recueillir la bile que trois jours après l'opération. Aussi rapportons-nous ce cas, uniquement comme preuve nouvelle d'un liquide biliaire absolument normal et comme aspect, et comme coloration, et comme consistance, et néanmoins microbien.

Examen bactériologique

Notre prise fut faite aseptiquement, à travers le drain stérile engagé dans la fistule lors de l'opération.

Le liquide recueilli est muqueux, filant, de couleur jaune clair.

Examen direct. — L'on note de nombreux cocci isolés, ou en courtes chainettes. Gardant la teinture d'aniline, ils se décolorent par la méthode de Gram.

Ensemencements. — Les milieux ordinaires, en bouillon ou gélose, n'offrent pas trace de culture.

En 48 heures, les premiers tubes de gélose profonde donnent une multitude de petites colonies jaunes et rondes, lesquelles, par repiquage, amènent un trouble général et uniforme du milieu. Ce trouble s'arrête à 2 centimètres de la surface libre de l'agar.

Dans les derniers tubes, les mêmes colonies sont notées, moins nombreuses et toujours strictement anaérobies.

Toutes les tentatives de repiquage sur gélose aérobie échouent.

Au microscope, apparaît un streptocoque fin, à grains très petits, disposés en longues chaines élégantes, et entièrement décoloré par le Gram : *streptococcus tenuis*.

Inoculations. — Le streptocoque ne se montre pathogène ni pour le cobaye, ni pour la souris. L'on perçoit simplement une légère induration au point où porte l'injection.

En résumé, aucun germe aérobie; un microbe anaérobie strict : le *streptococcus tenuis*, non pathogène.

OBSERVATION X. — Angiôcholécystite calculieuse. — Obstruction du cholédoque par un calcul primitif, stase biliaire, calculs secondaires oblitérant les voies intra-hépatiques. — Ictère grave.

M... Jean, 65 ans. Salle Lasègue, n° 32. Hôpital Broussais.

Le malade entre, le 14 mars 1903, dans le service du P^r GILBERT, en état d'ictère grave. Passé immédiatement en chirurgie, il est opéré le 17 mars. La laparotomie montre une vésicule distendue, mais la palpation minutieuse ne permet pas au chirurgien de reconnaître la présence d'un calcul dans le cholédoque. Après ponction de la vésicule, donnant issue à un liquide kystique d'hydropisie vésiculaire, l'abdomen est refermé, sans qu'aucune intervention directe ne soit tentée sur les voies biliaires.

Examen bactériologique

Une pipette de liquide kystique intra-vésiculaire est recueillie au moment même de l'opération.

Examen direct. — L'on note quelques leucocytes, de nombreux cocci en chaînettes, quelques gros bacilles à extrémités arrondies, de très rares formes bacillaires fines et élégantes. La préparation est entièrement décoloré par le Gram. Les microbes sont tous immobiles.

Ensemencements. — Restent stériles en milieux ordinaires.

Les milieux anaérobies poussent activement, et permettent d'isoler successivement : le *coli bacille*, un *streptocoque anaérobie* décoloré par le Gram, le *B. fragilis*, un gros bacille en navette que nous n'avons pu identifier et que nous appellerons pour l'instant *bacille X*, une *spirille* décolorée par le Gram.

Ainsi, le liquide clair et kystique de la vésicule, loin d'être stérile, comme pouvaient le faire préjuger son aspect limpide et ses ensemencements aérobies, contenait en réalité 5 espèces microbiennes anaérobies.

Le malade mourut quelques jours après l'intervention.

L'autopsie permit de constater des lésions extrêmement curieuses d'obstruction calculeuse, s'étendant jusqu'aux plus fines voies intrahépatiques; ces dernières, extrêmement dilatées, étaient remplies de calculs mous, nageant dans une véritable boue verdâtre.

Les prises de bile intracaniculaires ne purent malheureusement être pratiquées que 48 heures après la mort. Elles donnèrent une prolifération extraordinairement abondante de germes anaérobies, parmi lesquels nous pûmes reconnaître la plupart des espèces trouvées dans la bile pendant la vie.

OBSERVATION XI. — Cholécystite calculeuse. — Cholécystostomie (Dr TUFFIER).

Une pipette de bile de couleur jaune d'or, mêlée de sable et de fins calculs, nous est adressée par le Dr TUFFIER.

Examen bactériologique

Ensemencements le 23 mai 1903.

Les cultures aérobies ne permettent d'isoler qu'un bacille légèrement mobile, gardant le Gram, liquéfiant la gélatine, amenant sur les milieux liquides, la formation d'un voile de surface très épais et résistant, offrant une analogie évidente avec le *B. subtilis*.

En gélose profonde, nous isolons un *B. perfringens* très abondant et le *B. fragilis*, que nous ne sommes point parvenu à repiquer.

En résumé, infection mixte, composée de 1 espèce aérobie pour 2 anaérobies.

OBSERVATION XII. — Cholécystite lithiasique. — Calcul enchaîonné dans le cholédoque. — Cholécystostomie (Dr AUVRAY).

Après ouverture du cholédoque et ablation du calcul, il s'écoule un flot de bile très foncée. Une pipette de ce liquide est aspirée au cours de l'opération, aux fins d'examen.

Examen bactériologique

Ensemencements le 23 octobre 1903. La bile n'est ensemencée que 24 heures après l'opération; les milieux ordinaires donnent : *staphylocoque blanc* et *entérocoque*, les milieux anaérobies : *entérocoque* et *B. funduliformis*.

En résumé, infection mixte aéro-anaérobie.

II. — ANGIOCHOLÉCYSTITES SUPPURÉES

OBSERVATION XIII. — Cholécystite et péricholécystite purulente.
— Cholécystostomie (Dr HARTMANN).

Mad. B., 20 ans, entrée le 12 juin 1902, salle Lallier, n° 9, hôpital Lariboisière.

A eu, en janvier 1902, une première crise de coliques hépatiques, avec douleurs très vives dans l'hypochondre droit et irradiation à l'épaule droite. Cet accès dura 3 semaines et nécessita le repos au lit. Pas d'ictère, une légère teinte jaunâtre des sclérotiques, pas de décoloration des selles. Mouvement fébrile constaté par le médecin (38°-39°). Quelques vomissements.

En mai, éclate une nouvelle crise durant trois semaines, avec température élevée, ictère accusé, sans que l'on ait remarqué de décoloration des matières.

En juin, nouvelle crise fébrile, qui nécessite l'entrée de la malade à l'hôpital.

La région de l'hypochondre droit est le siège d'une voussure, qui commence sous l'ombilic et atteint son maximum au niveau de la ligne mamelonnaire droite, à un travers de doigt au-dessous du rebord costal. La palpation exagère la douleur qui est sourde et profonde, sans que l'on puisse noter de point plus particulièrement sensible, de fluctuation ou de rénitence. Exercée profondément, la palpation éveille une douleur plus marquée dans la région lombaire. Par la percussion, l'on dessine une ligne de matité inférieure, qui dépasse le rebord des fausses côtes droites de 2 travers de doigt en avant et en arrière, et qui, au niveau de la voussure douloureuse, descend jusqu'à 3 travers de doigt au-dessous du rebord costal, offrant ainsi dans son ensemble une légère courbe à concavité supérieure.

La température est de 38° 6 ; quelques vésicules d'herpès aux narines.

Traces d'albumine dans les urines.

Aucun antécédent héréditaire à signaler.

Lamalade n'a eu qu'une rougeole à l'âge de 6 ans. Pas de grossesse, à signaler, les règles sont normales. Il y a 7 ans, cependant, elle aurait présenté une crise douloureuse, au niveau du flanc droit, accompagnée d'ictère, qui nécessita un repos au lit de 6 semaines et fut diagnostiquée crise appendiculaire.

L'opération, pratiquée le 16 juin, montre une vésicule peu distendue par le pus, communiquant avec une deuxième poche immédiatement sous-jacente. L'on retire 300 grammes d'un liquide épais, filant, de couleur brun chocolat, et un gros calcul.

Examen bactériologique

Examen direct. — Nombreux cocci volumineux, isolés ou en diplocoques, et gardant le Gram ; de rares bacilles trapus et décolorés par le Gram.

Ensemencements. — Les cultures en bouillon et gélose aérobies offrent un développement notable de *coli bacille*.

Les premiers tubes de gélose profonde sont envahis, le second jour, par un trouble marqué et uniforme du cylindre nutritif : *coli bacille*.

Au milieu de ce trouble, dans la zone profonde des tubes, principalement dans les derniers moins contaminés par le *coli bacille*, se développent, quelques jours plus tard, quelques colonies ovalaires plus foncées. Au microscope, l'on retrouve un bacille tortueux, inégal de taille et de volume, sujet aux plus grandes variations morphologiques, strictement anaérobie : *B. funduliformis*.

L'on ne trouve pas trace dans les cultures, des cocci remarqués à l'examen direct.

En résumé, une variété aérobie : le *coli bacille* ; un bacille anaérobie strict : le *B. funduliformis*.

OBSERVATION XIV.—Cholécystite et péricholécystite suppurée.
— Cholécystostomie (D^r ROUTIER).

M. D..., 67 ans.

Souffre depuis plusieurs années de maux d'estomac (?).

Fait, en 1900, une cure à Vichy, d'où il revient mieux portant.

En novembre 1901, dans la nuit, éclate soudain une douleur vive dans le côté, accompagnée de vomissements, avec irradiations à l'épaule droite. Le médecin consulté prescrit de la morphine. Deux mois durant, persiste un ictère accusé, avec température élevée.

La fièvre reparait en janvier 1902 et devient bientôt continue, à type rémittent (39°6 le soir, 37°2 le matin).

On ne relève aucun stigmate hépatique, ni héréditaire, ni collatéral.

La palpation est impossible, tant la défense de la paroi est considérable. Le foie et la rate ne paraissent pas augmentés de volume, à la percussion. Le malade, sans présenter d'ictère très net, a le teint bronzé. L'état général est de moins en moins satisfaisant.

L'opération fait voir une vésicule très amincie, recouverte par un bloc épiploïque formant tampon. La paroi de la vésicule crève sous les doigts du chirurgien; par l'ouverture, s'écoule un liquide jaune bilieux, mêlé de pus concret et de fausses membranes. L'on retire deux gros calculs et plusieurs autres de dimensions moindres. Lavage à l'eau bouillie et drainage.

Examen bactériologique

Le liquide recueilli est mêlé de sang, de pus en grumeaux, avec fausses membranes.

Examen direct. — L'on ne rencontre pas de cocci; quelques formes bacillaires, courtes et minces.

Ensemencements. — Les milieux ordinaires cultivent abondamment, ils permettent d'isoler deux variétés microbiennes: le *coli bacille* et l'*entérocoque*.

En gélose profonde, ces deux germes se développent dans les 48 heures qui suivent la mise à l'étuve. Bien que le liquide à cultiver ait été préalablement délayé en bouillon stérile et que la série d'ensemencements ait porté sur 12 tubes, les dix premières dilutions sont entièrement envahies par le *coli* et l'*entérocoque*.

Seuls, les tubes XI et XII donnent un léger trouble strictement

anaérobie, dans lequel on reconnaît le *streptococcus tenuis* à grains fins, en longues chainettes, restant colorés par la méthode de Gram.

En résumé, les cultures aérobiees donnent deux germes : *coli bacille*, *entérocoque*. Les milieux anaérobies isolent trois variétés : *coli bacille*, *entérocoque*, *streptococcus tenuis*.

OBSERVATION XV. — Cholécystite calculieuse chronique suppurée. — Cholécystectomie (D^r LEJARS).

Mad. B..., 43 ans, salle Seymour, hôpital Tenon.

Aucun antécédent hépatique, pas plus familial que personnel. Vers la fin du mois d'avril 1902, la malade est prise de vomissements bilieux et de diarrhée. Les quinze jours qui suivirent furent marqués par une sensation douloureuse vague, siégeant dans le côté droit de l'abdomen.

Rien à signaler depuis cette époque, lorsque, le 15 septembre, brusquement, éclate une crise, avec douleur dans le flanc droit et vomissements. Pas d'ictère.

La palpation est peu sensible, elle montre, dans l'hypochondre droit une tumeur arrondie et dure, semblant se continuer avec le foie, et débordant le rebord costal de 4 travers de doigt.

Ni sucre, ni albumine, ni réaction des sels biliaires dans les urines.

Devant l'amaigrissement de la malade, l'absence d'ictère et le volume marqué de la tumeur, le diagnostic est hésitant.

La laparotomie, pratiquée le 7 octobre 1902, met à découvert une énorme vésicule grisâtre, adhérente à l'épiploon. Il s'écoule, par ponction, un verre à boire de liquide purulent et brunâtre.

L'on a recueilli auparavant une pipette stérile du contenu de la vésicule.

Celle-ci, disséquée au bistouri, est enlevée, après ligature du cystique et de l'artère hépatique. L'on découvre, dans son intérieur, 2 calculs arrondis, de la grosseur d'une noisette.

Examen bactériologique.

Examen direct. — Le pus est séreux, mal lié, et contient de nombreux grains blancs. Coloré par le Ziehl, on y décèle quelques bacilles

fins, granuleux ; quelques formes filamenteuses et ramifiées curieuses ; de nombreux cocci ; ces derniers seuls gardent le Gram.

Ensemencements. — Les cultures aérobies faites à de larges dilutions donnent un développement rapide et abondant de colonies multiples. Nous isolons quatre variétés microbiennes : *entérocoque*, *staphylocoque blanc*, *streptocoque*, *coli bacille*.

Ces mêmes germes envahissent, en 48 heures, tous les tubes de dilution de gélose profonde. Aussi, le troisième jour, pouvons-nous à grand'peine recueillir purement et examiner une colonie profonde de *funduliformis*, apparue dans un des derniers tubes. Tout repiquage ultérieur est impossible.

En résumé, quatre espèces microbiennes aérobies. Nous retrouvons les mêmes espèces en anaérobiose, plus un germe strictement anaérobie.

OBSERVATION XVI. — Angiocholite suppurée (D^r TUFFIER).

Une pipette de pus puisée par le D^r TUFFIER, au niveau d'un abcès miliaire superficiel du foie, nous est adressée, dans les quelques heures qui suivent l'opération.

Examen bactériologique

Ensemencements le 6 février 1903, après dilution dans un peu de bouillon stérile.

En culture ordinaire, *coli bacille* et *streptocoque*.

En gélose profonde, *coli bacille*, *streptocoque anaérobie*, *staphylococcus parvulus*, *diplococcus reniformis*.

En résumé, ici encore, infection mixte, mais à prédominance nette cette fois des germes anaérobies sur les aérobies (4/2).

OBSERVATION XVII. — Cholécystite suppurée (D^r CHAPUT).

Mad. M..., 36 ans, salle Broca, lit n° 27, hôpital Broussais.

Souffrait depuis un mois de douleurs violentes dans l'hypochondre droit. L'abdomen augmentant progressivement de volume, la malade se décide à entrer à l'hôpital.

Elle avait présenté, 17 ans auparavant, des crises répétées de coliques hépatiques.

L'on note, au niveau de la région ombilicale, une tumeur, des dimensions d'une tête fœtale, submate à la percussion, non fluctuante, mais rénitente, nettement appendue à la face inférieure du foie.

L'opération montre qu'il s'agit d'une vésicule notablement dilatée, aux parois très épaissies et enflammées.

On recueille, pendant l'opération pratiquée le 26 avril 1903, une pipette de pus crémeux et filant.

Examen bactériologique

Examen direct. — 1° *En goutte libre*, pas de bacilles mobiles.

2° *Après coloration au Ziehl* : 1° de gros bâtonnets trapus ; 2° des bacilles plus larges et plus élégants ; 3° des diplocoques ; 4° de nombreuses formes vésiculaires rappelant le *bacille thétoides*.

Le Gram décolore la préparation.

Ensemencements le 26 avril. Les milieux aérobie et anaérobies sont envahis par le *coli bacille*, sans qu'il nous soit possible de retrouver les autres formes microbiennes reconnues à l'examen direct.

En résumé, infection pluri-microbienne bien probablement, mais dont certaines espèces moins résistantes furent étouffées dans les cultures par la prolifération extrême du *coli bacille*.

OBSERVATION XVIII (*impersonnelle*). — Cholécystite calculeuse.

— Perforation. — Péritonite localisée toxique à pus fétide (ZUBER et LEREBoullet) (1).

Nous joignons à notre liste, et à titre documentaire, le résultat brièvement résumé de l'examen bactériologique de cette observation où, pour la première fois, se trouve signalée la présence de germes anaérobies dans un pus de cholécystite et de péritonite consécutive.

Le pus est recueilli aseptiquement au cours de l'opération.

Examen direct. — 1° des petits bacilles courts et fins, parfois en

(1) ZUBER et LEREBoullet, *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 18 décembre 1898.

diplobacilles; 2° des amas de cocci en staphylocoques; 3° des cocci en chaînettes et en diplocoques; 4° des bacilles fins, grêles, incurvés, ondulés, isolés ou en amas.

Les streptocoques, une partie des amas de cocci, les bacilles fins restent colorés par la méthode de Gram.

Ensemencements.— En milieux aérobies habituels : *streptocoque* non virulent et *coli bacille*.

En gélose profonde : *streptocoque*; *B. ramosus*; *coccus* en diplocoque (bien probablement *entérocoque*), à grains allongés et restant colorés par la méthode de Gram; *staphylococcus parvulus*; *bacillus fragilis* : les deux dernières variétés n'ont pas été isolées.

En résumé, infection mixte aéro-anaérobie à prédominance anaérobie.

Nous groupons, dans les 2 tableaux qui suivent, les résultats bactériologiques de ces différents cas :

TABLEAU I
Cholécystites lithiasiques non suppurées.

OBSERVATIONS	MILIEUX AÉROBIES	MILIEUX ANAÉROBIES
Obs. I.	Coli Bacille	Coli Bacille.
Obs. II.	O	Ramosus. Entérocoque.
Obs. III.	O	1 ^e Prise { Perfringens. Entérocoque. Streptococcus anaerobius Radiiformis.
	O	2 ^e Prise { Entérocoque. Streptococcus anaerobius Radiiformis. Coli Bacille.
Obs. IV.	B. d'Eberth	Radiiformis. Micrococcus fœtidus. Bacille indéterminé.
Obs. V.	Entérocoque	Funduliformis. Nebulosus. Entérocoque.
Obs. VI.	O	Fragilis. Funduliformis.
Obs. VII.	Entérocoque	Entérocoque. Funduliformis.

Cholécystites lithiasiques non suppurées (suite)

OBSERVATIONS	MILIEUX AÉROBIES	MILIEUX ANAÉROBIES
Obs. VIII.	Coli Bacille	Perfringens. Funduliformis. Coli bacille. Sarcina minuta.
Obs. IX.	O	Streptococcus anaerobius.
Obs. X.	O	Coli Bacille. Streptococcus anaerobius. B. Fragilis. Spirille. Bacille X.
Obs. XI.	B. Subtilis	Perfringens. Fragilis.
Obs. XII.	Staphylocoque Entérocoque	Entérocoque. Funduliformis.

TABLEAU II

Angiocholécystites suppurées.

OBSERVATIONS	MILIEUX AÉROBIES	MILIEUX ANAÉROBIES
Obs. XIII.	Coli Bacille	Coli Bacille. Funduliformis.
Obs. XIV.	Coli Bacille Entérocoque	Coli Bacille. Entérocoque. Streptococcus anaerobius.
Obs. XV.	Entérocoque Staphylocoque Streptocoque Coli Bacille	Entérocoque. Staphylocoque. Streptocoque.  Coli Bacille. Funduliformis.
Obs. XVI.	Coli Bacille Streptocoque	Coli Bacille. Streptococcus anaerobius. Staphylococcus parvulus. Diplococcus Reniformis.
Obs. XVII.	Coli Bacille	Coli Bacille.
Obs. XVIII.	Streptocoque Coli Bacille	Streptococcus anaerobius. Ramosus. Staphylococcus parvulus. Fragilis.

Ces 2 tableaux sont des plus instructifs.

Quel que soit le processus, suppuré ou non suppuré, attaquant les voies biliaires extra-hépatiques, constamment le contenu de la vésicule s'est montré fertile.

L'importance de la recherche des germes anaérobies est des plus considérables. Si, en effet, dans la cholécystite purulente, on retrouve toujours les agents habituels aérobies de la suppuration, dans les cas de cholécystite simple par contre, bien souvent (dans 50 pour 100 des observations), les microbes aérobies font totalement défaut. Or, loin d'être stérile, le liquide vésiculaire de la cholécystite lithiasique simple recèle, en réalité, une flore anaérobie abondante et riche; et le contraste est frappant entre la pauvreté, sinon l'absence totale des aérobies, et la multiplicité, la fréquence des anaérobies.

D'ailleurs, dans la cholécystite suppurée, la même disproportion, moins flagrante peut-être, mais néanmoins sensible, existe entre ces deux variétés de micro-organismes, la prédominance appartenant nettement aux germes de l'anaérobiose. Encore faut-il tenir compte de la facilité extraordinaire de prolifération des germes aérobies, de la rapidité avec laquelle ceux-ci, plus vigoureux, plus résistants, entravent la culture des anaérobies, de beaucoup plus fragiles et plus discrets.

De telle sorte qu'en résumé, à la base de toute infection des grosses voies biliaires, l'on retrouve les microbes anaérobies. Sont-ils à eux seuls responsables de tous les accidents relevés? Préparent-ils simplement une voie d'appel aux germes ordinaires de la suppuration? Si, dans l'inflammation suppurée de la vésicule, l'association des aérobies aux anaérobies est constante, la cholécystite lithiasique simple, par contre, semble bien nettement d'origine infectieuse anaérobie. L'étude micrographique du calcul va nous en fournir une preuve nouvelle.

§ II. — *La Lithiase*

La technique que nous avons suivie est identique à celle de FOURNIER (1). Après stérilisation de la surface du calcul par l'application d'une lame de bistouri portée au rouge, nous sectionnons ce dernier par son plus grand diamètre. Le centre toujours ramolli de la pierre est recueilli sur la pointe d'un petit scalpel stérilisé, et délayé dans une faible quantité de bouillon stérile.

C'est cette dilution que nous ensemençons en milieux aérobies et anaérobies.

Les quatre cas que nous rapportons et dans lesquels fut entièrement déterminé l'état bactériologique des calculs, sont empruntés aux observations de cholécystites que nous venons de passer en revue.

1^{er} Examen (Observation II).

Les calculs retirés au cours de la cholécystostomie sont extrêmement nombreux, on en compte 55 environ. Ils sont jaunes de couleur, irréguliers de forme, présentant des faces planes et des angles saillants, de consistance très dure.

Les plus gros d'entre eux sont recueillis dans une compresse aseptique, pour être soumis à l'examen bactériologique. Ce dernier est rendu délicat par la grande friabilité des couches centrales, lesquelles s'effritent en miettes, sitôt l'écorce superficielle entamée.

Examen direct. — L'on aperçoit quelques bâtonnets décolorés par le Gram.

Ensemencements. — Les cultures sur milieux habituels et en gélose profonde restent stériles.

Somme toute, stérilité absolue du centre du calcul habité par des bacilles morts.

(1) FOURNIER. *Loc. cit.*

2° Examen (Observation V).

Deux gros calculs, enlevés avec la vésicule, sont ouverts et examinés.

Examen direct. — Le Ziehl dénote sur les lames un bacille fin, légèrement incurvé, de longueur moyenne, présentant, par endroits, des formes plus trapues, aux extrémités tantôt arrondies, tantôt carrées. La méthode de Gram le décolore.

Ensemencements. — Les milieux ordinaires restent stériles.

Les tubes de gélose offrent, en quatre jours, des colonies nuageuses exactement anaérobies. Le microscope décèle un bacille granuleux, assez égal de forme et de taille: *B. nebulosus*. Les repiquages poussent très faiblement, la plupart sont négatifs. Il semble que l'on ait affaire à un micro-organisme à vitalité amoindrie.

Le bacille reste sans action sur la souris et le cobaye.

La bile recueillie au cours de l'opération avait donné également du *B. nebulosus* en association avec le *B. funduliformis* et l'*entérocoque*.

Ainsi le seul micro-organisme que recélait le calcul était un germe anaérobie strict.

3° Examen (Observation VII).

Des nombreux calculs retirés au cours de l'opération, les deux plus volumineux sont conservés pour les recherches bactériologiques.

Examen direct. — Colorées par le Ziehl, les lames offrent deux variétés microbiennes :

1° des cocci en courtes chaînettes ;

2° des bacilles courts et droits, très peu colorés.

Les cocci seuls gardent le Gram.

Ensemencements. — Les milieux aérobie, ensemencés très largement, n'offrent pas trace de culture.

Sur gélose profonde, apparaissent en 2 ou 3 jours, de petits points translucides, qui, en se développant, atteignent les dimensions d'une tête d'épingle: *B. fragilis*, identifié par les repiquages ultérieurs.

Les derniers tubes offrent en outre une quantité appréciable de colonies grisâtres, rondes, poussiéreuses d'aspect, dans lesquelles

l'examen microscopique dénote un coccus de petite taille, en chaînettes élégantes : le *streptococcus tenuis*.

Dans le même cas, la bile avait cultivé en anaérobiose seulement, donnant le *B. fragilis* et le *B. funduliformis*.

Ici encore, infection du centre du calcul, purement anaérobie.

4^e Examen (Obs. X).

Un gros calcul est extrait au cours de l'autopsie, formant éperon sur l'embouchure des deux canaux hépatiques extrêmement dilatés.

Examen direct. — Colorées par le Ziehl, les lames montrent au microscope deux variétés microbiennes : 1^o un coccus fin en chaînettes; 2^o un bacille fin et élégant.

Ces deux formes sont décolorées par le Gram.

Ensemencements. — Milieux ordinaires négatifs.

Les milieux profonds donnent : le *streptococcus anaerobius* abondant, et le *fragilis* en petite quantité et difficilement repiquable.

Voici donc un troisième calcul entièrement stérile en cultures ordinaires, et dont le centre renferme, à l'état pur, des microbes anaérobies stricts.

Le tableau suivant résume ces quelques cas :

TABLEAU DE LA
Lithiase biliaire

EXAMENS	MILIEUX AÉROBIES	MILIEUX ANAÉROBIES
Examen I.	O	O
Examen II.	O	<i>B. nebulosus</i> .
Examen III.	O	<i>Streptococcus anaerobius</i> . <i>Fragilis</i> .
Examen IV.	O	<i>Streptococcus anaerobius</i> . <i>Fragilis</i> .

Pour ce point encore de la pathologie biliaire, malgré le

petit nombre des observations, l'importance des recherches anaérobies est de tout premier ordre. Quatre fois, sur quatre examens, les cultures ordinaires restèrent stériles, alors que trois fois, les milieux anaérobies fournirent des résultats positifs. Si, dans les ex. III et IV, nous retrouvons, à l'intérieur du calcul, les mêmes germes que décelait l'étude bactériologique du contenu vésiculaire, par contre, dans l'ex. II, l'un des germes intra-calculieux n'existait pas dans la bile vésiculaire. Il ne peut s'agir ici par conséquent de simple pénétration microbienne; il est infiniment probable que nous nous trouvons en présence d'un fait pathogénique de haute valeur, confirmation précieuse des déductions que nous avons précédemment énoncées.

B. — *AFFECTIONS DES VOIES INTRA-HÉPATIQUES*

ANGIOCHOLITES AIGUES. — ANGIOCHOLITES CHRONIQUES.

— CIRRHOSÉS BILIAIRES

A part les rares cas où la chirurgie nous met à même de prélever directement le liquide à ensemercer au siège de la lésion, nous n'avons en notre pouvoir, pour l'étude bactériologique, sur le vivant, des diverses affections biliaires intra-hépatiques, qu'un procédé indirect, infidèle et aveugle : la ponction hépatique. Malgré ses nombreux défauts, nous l'avons mise largement à contribution.

Pratiquée aseptiquement, cette manœuvre n'amène jamais d'accidents. Nous n'en avons eu, pour notre part, aucun à signaler.

Après lavage minutieux à l'eau chaude et au savon, puis à l'alcool, à l'éther et au sublimé, nous faisons, par surcroît de précaution, une cautérisation très superficielle, mais étendue, de la peau, au point même où va pénétrer l'aiguille. Nous avons toujours, lorsque l'hypertrophie du foie le permettait,

fait porter de préférence la ponction au-dessous des dernières fausses côtes, entre la ligne mamelonnaire droite et la ligne ombilicale; à cet endroit, le lobe droit du foie, débordant le plastron costal, n'est plus recouvert que par les plans superficiels peu épais, et par conséquent plus facilement accessible.

L'aiguille, adaptée à la seringue de LÜER, a été avec celle-ci stérilisée préalablement à l'autoclave, et nous ne sortons l'appareil ainsi monté de son protecteur en verre qu'au moment précis de la ponction. Cette dernière se trouve ainsi à l'abri de toute cause d'erreur.

Malheureusement, trop souvent l'aspiration ne ramène aucun liquide dans la seringue; d'autres fois, l'on ne recueille que quelques gouttes séreuses à peine teintées; le hasard seule guide l'aiguille au sein du parenchyme hépatique. Nous ne rapportons bien entendu que les cas où il nous fut donné d'ensemencer une assez forte proportion de liquide; ceux-ci, on le comprend, sont fort peu nombreux.

OBSERVATION XIX. — Angiocholite aiguë. — Dégénérescence graisseuse du foie. — Ponction hépatique.

Henriette B..., brodeuse, 42 ans, entre le 3 août 1902 à l'hôpital Broussais, salle Gubler, lit n° 3, dans le service du professeur GILBERT.

Elle a ressenti, trois mois auparavant, de sourdes et profondes douleurs dans le côté droit, puis est apparue une teinte jaunâtre des téguments qui s'est maintenue depuis sans rémission.

L'état de prostration de la malade est tel qu'il nous faut recourir à un membre de sa famille pour obtenir les quelques renseignements indispensables.

Antécédents héréditaires. — Mère morte il y a 33 ans, de suites de couches; avait présenté une jaunisse intense pendant sa grossesse.

Père bien portant, asthmatique.

Trois frères et sœurs en bonne santé; un frère est mort d'accident; une sœur est bronchitique.

Antécédents personnels. — La malade tousse depuis 6 mois et garde le lit depuis 2 mois. — Il y a 3 mois est survenue une jaunisse, à la suite de fatigues.

Les matières n'étaient pas décolorées. L'appétit était conservé, mais la malade allait s'affaiblissant de jour en jour.

A une fille de 19 ans bien portante, sur six enfants morts en bas âge.

État actuel. — Face amaigrie, yeux excavés. Le ventre ballonné contraste avec la maigreur des membres et du thorax, la peau de l'abdomen est le siège d'une circulation collatérale peu marquée. Les téguments, les sclérotiques et les muqueuses sont entièrement colorés en jaune. Phénomène de la chair de poule, sitôt que l'on découvre la malade.

Tout interrogatoire est impossible. L'attention est immédiatement attirée par le développement de la région hépatique.

Le foie paraît, en effet, très volumineux. Sa ligne de matité supérieure remonte à la 5^e côte sur la ligne axillaire droite, passe sous le 5^e espace, au niveau de la ligne mamelonnaire; elle descend ensuite vers le manubrium, pour se perdre sous la 7^e côte gauche. Son bord inférieur atteint l'épine iliaque antéro-supérieure droite; il remonte vers l'ombilic, dont il reste distant de trois travers de doigt, décrivant ainsi une courbe à concavité supérieure; il subit alors une légère encoche, redescend légèrement pour remonter bientôt vers le 10^e cartilage costal gauche, qu'il atteint sur la ligne mamelonnaire. La consistance du foie est égale partout, légèrement accrue sans être dure. Le bord supérieur est peu tranchant. La palpation est douloureuse, surtout au niveau du lobe droit, où elle arrache des gémissements à la malade.

La *rate* n'est pas hypertrophiée; son bord antérieur est perceptible sous les dernières fausses côtes.

Le *cœur* se contracte sans énergie. La pointe bat dans le 5^e espace intercostal, à 3 travers de doigt en dehors de la ligne mamelonnaire; léger prolongement systolique. Le *pouls* est faible, filiforme (tension artérielle : 7, au sphygmomanomètre Potain) et fréquent (156 à la minute).

Poumons. — Matité, souffle et râles sous-crépitants au sommet droit; quelques râles de congestion aux deux bases.

Appareil digestif. — Selles noirâtres et diarrhéiformes.

Système nerveux. — Quelques symptômes d'éthylisme. Le coma devient de plus en plus profond.

Appareil urinaire. — Albumine dans les urines; urobiline; pas de sucre; pas d'indican.

L'état adynamique s'accroît de plus en plus. La température reste stationnaire entre 38°5 et 39° 4.

Le 6, la ponction hépatique est pratiquée.

Le 7 au soir, la malade expirait.

L'autopsie montre un foie volumineux, de consistance molle et huileuse; poids 3 kil. 80; bile épaisse et verdâtre.

Pas d'ascite.

La rate est petite et diffluite.

Le poumon droit, très adhérent, offre à son sommet une petite caverne; le sommet du poumon gauche est infiltré de tubercules

Les reins sont légèrement augmentés de volume.

Le cœur est mou; légère dilatation de l'orifice mitral.

Examen histologique du foie. — Il décèle une dégénérescence graisseuse totale. Il est impossible de reconnaître une seule cellule hépatique, la coupe ne montre qu'une série de vésicules adipeuses. De plus, l'espace porte dans son entier est intéressé par le processus; les éléments normaux ont disparu; par places l'on aperçoit quelque veine ou quelque artère oblitérée; les canaux biliaires de même n'existent plus ou sont oblitérés; il y a, par contre, surabondance de néocanalicules biliaires. Somme toute, il s'agit de dégénérescence graisseuse totale, avec, selon l'expression du professeur GILBERT, espace-portite oblitérante.

Sur quelques coupes colorées au Ziehl, nous avons pu distinguer dans un espace porte, et accolées à la paroi d'une cellule vésiculeuse, des formes bacillaires, longues, inégales et très fortement teintées.

Examen bactériologique

La ponction du foie, faite le 6 août, ramène un centimètre cube de liquide sanguinolent et à reflets verdâtres.

Examen direct. — L'on distingue sur lamelles un bacille trapu, de moyenne longueur, aux extrémités nettes et carrées, gardant le Gram; des diplocoques assez nombreux et quelques cocci isolés, également colorés par le Gram; de rares

formes bacillaires longues et inégales, que la méthode de Gram décolore.

Ensemencements. — Les milieux ordinaires restent stériles.

Trois jours après l'ensemencement, apparaissent, dans le fond des deux premiers tubes de dilution, de petites colonies d'aspect différent. Nous repiquons et isolons les espèces microbiennes suivantes :

1° Un coccus en diplocoque ou courte chaînette, gardant le Gram, anaérobie facultatif : *l'entérocoque*;

2° Un coccus en amas, anaérobie facultatif et fort peu abondant : le *staphylocoque blanc*;

3° Un bacille fin et court, donnant de petites colonies hérissées de hachures et dégageant une légère odeur : le *B. fragilis*;

4° Un bâtonnet long, à formes bizarres et extrêmement variées : le *B. funduliformis*.

En résumé, infection intra-hépatique mixte, composée d'anaérobies stricts et d'anaérobies facultatifs.

OBSERVATION XX. — Angiocholite aiguë. — Rétention urinaire et infection urinaire consécutive. — Ponction hépatique.

D..., relieur 64 ans, entre le 19 août 1902 salle Lasègue, n° 34, service du P^r GILBERT.

Antécédents héréditaires. — Aucun stigmate hépatique, ni héréditaire, ni collatéral.

Antécédents personnels. — Chancre induré à l'âge de 21 ans, avec accidents secondaires ; a suivi un traitement prolongé et n'a jamais vu reparaitre d'accidents spécifiques. Ethylisme avoué.

Etat actuel. — Ictère foncé, jaune verdâtre, des téguments avec prédominance marquée à la face où il forme comme un masque autour des yeux. Les sclérotiques, la conjonctive, la muqueuse de la bouche sont jaunes.

Sur le tronc et les membres, se détachent, sur fond jaune, quelques noevi, quelques taches pigmentaires et des varicosités bleuâtres.

La température à l'entrée est de 39° 2 le soir.

Appareil digestif. — La langue est humide, légèrement fendillée et teintée en jaune.

Le foie est volumineux. Son bord supérieur passe dans le 5^e espace intercostal, au niveau de la ligne mammaire droite ; il descend alors obliquement vers les côtes gauches, qu'il croise au 8^e cartilage. Le bord supérieur émerge du rebord costal gauche, vers le 9^e cartilage ; il se dirige vers l'ombilic, dont il reste distant de 3 cent. et demi, et prend une direction presque horizontale jusqu'à l'épine iliaque antéro-supérieure droite.

Son diamètre vertical atteint 18 cent. sur la ligne mammaire droite, 10 cent. sur la ligne sternale et 13 cent. sur la ligne axillaire postérieure droite.

Rate. — Bien qu'hypertrophiée à la percussion, elle n'est pas perceptible à la palpation.

L'appétit est supprimé. Les selles, régulières, présentent un aspect argileux, elles sont complètement décolorées.

Appareil respiratoire. — Toux quinteuse, depuis un mois, avec expectoration muqueuse peu abondante.

Quelques râles ronflants et sibilants, à l'auscultation des bases.

Appareil circulatoire. — Rien au cœur. Artères athéromateuses. Pouls régulier, lent (52 par minute). Tension artérielle, 14. Le sérum, riche en pigments biliaires, donne une réaction de Gmelin intense.

Système nerveux. — Réflexes et sensibilité normaux. On ne note ni crampes musculaires, ni tremblements.

Système uro-génital. — Les urines sont abondantes, hautes en couleur. Elles contiennent des traces d'albumine, beaucoup d'indican, des sels et des acides biliaires ; en forte proportion, décelés par les réactions de Gmelin et de Hay ; ni sucre, ni urobiline.

Les symptômes d'ictère s'amendent peu à peu, et le malade entre en convalescence, lorsque la fièvre, qui était tombée à 37, avec exacerbations vespérales légères, remonte brusquement le 18 septembre. En même temps, avec une aggravation notable de l'état général, apparaissent des symptômes de pleurésie sèche du côté droit, de la diarrhée et de la difficulté des mictions.

Le 6 octobre, la rétention d'urine est complète et l'on est obligé de laisser une sonde à demeure, qui donne issue à des urines troubles et purulentes.

Les lavages de la vessie, l'antisepsie intestinale, amènent bientôt la convalescence qui, cette fois, est définitive. Le malade sort guéri le 15 novembre.

Examen bactériologique

La ponction hépatique fut pratiquée le 3 septembre. Le malade, à cette époque, était en pleine période d'ictère. Les différentes cultures, en milieux ordinaires et en gélose profonde, donnèrent une prolifération intense de *staphylococcus albus*, sans qu'il nous fût possible de déceler aucun autre germe.

OBSERVATION XXI. — Angiocholite chronique et cirrhose alcoolique. — Examen bactériologique avant et après la mort.

Nous ne donnons qu'un résumé clinique fort succinct de cette observation.

A... Edouard, typographe, 47 ans, entre le 19 juillet 1902 à l'hôpital Broussais, salle Lasègue, n° 31, service du P^r GILBERT.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 36 ans d'une affection cardiaque.

Mère bien portante, âgée de 85 ans. Le malade a été marié 2 fois; sa première femme est morte de tuberculose pulmonaire. Deux filles bien portantes; un fils mort à 6 mois de la rougeole.

Antécédents personnels. — Aucune maladie jusqu'à l'âge de 20 ans. Quelques épistaxis de croissance.

A 20 ans, blennorrhagie; à 35 ans, jaunisse qui aurait duré 8 ou 10 jours. Le malade, de tout temps, aurait eu la peau brune et le teint hâlé; mais depuis cet ictère, les téguments prennent une légère teinte jaunâtre persistante.

Prend, en 1892, des habitudes d'intempérance (absinthe, rhum, vin). Bientôt apparaissent des douleurs abdominales plus fréquentes et plus vives dans le flanc droit, des crampes dans le mollet et des somnolences, en même temps que ses téguments prennent une teinte de plus en plus brune. Sur les conseils d'un médecin, il tente en 1898 de suivre une hygiène plus sévère.

Entre en 1902 à l'hôpital de la Pitié, d'où le P^r professeur TERRIER l'adresse à Broussais.

Etat actuel. — Homme de taille moyenne et bien musclé, présente une teinte brune très marquée des téguments, avec nombreuses cicatrices et taches pigmentées.

Appareil digestif. — Le *foie* est extrêmement volumineux. La partie inférieure du thorax est évasée, le flanc droit est le siège d'une voussure appréciable. Le bord supérieur du foie, partant de la ligne mamelonnaire gauche, atteint horizontalement la base de l'appendice xyphoïde, croise le 5^e espace intercostal sur la ligne mamelonnaire droite et le 8^e espace sur la ligne axillaire antérieure droite. L'organe paraît donc légèrement abaissé. Son bord inférieur quitte le rebord costal gauche, au niveau de la ligne mamelonnaire; descend presque verticalement jusqu'à 2 travers de doigt, au niveau de l'ombilic; prend alors une direction horizontale, puis se porte vers l'épine iliaque antéro-supérieure qu'il atteint presque, pour remonter ensuite vers le rebord costal droit, sous lequel il disparaît, au niveau de la ligne axillaire postérieure.

Son diamètre vertical est de 18 cent. sur la ligne médiane et de 16 cent. sur la ligne mamelonnaire.

Sa consistance est accrue; son bord est dur, mais a conservé sa forme. La surface de l'organe est lisse. La palpation, autrefois fort sensible, est actuellement indolore.

La *rate* est dure et notablement hypertrophiée; elle déborde largement les fausses côtes; sa hauteur est de 16 centimètres sur la ligne axillaire gauche.

Pas d'ascite, pas de circulation collatérale, pas d'œdème. Les selles sont de coloration normale, légèrement diarrhéiformes. L'appétit est bien conservé.

Appareil circulatoire. — Bruits du cœur normaux.

Pouls large : 68 à la minute. Tension = 14.5.

Sérum très teinté; donne une réaction de Gmelin intense.

Appareil respiratoire. — Tousse un peu. Expectoration rare, muco-purulente. Quelques râles sonores à l'auscultation de la base droite.

Appareil génito-urinaire. — Les urines sont claires, peu foncées en couleur, un litre en moyenne en 24 heures.

Ni sucre, ni albumine, ni indican; un peu d'uro-hématine; urobiline en quantité notable. Réactions de Gmelin et de Hay négatives. Opsiurie marquée.

Système nerveux. — Tremblement éthylique des membres; tré-

mulations des lèvres et de la langue ; crampes dans les mollets ; cauchemars professionnels. La sensibilité et les réflexes sont intacts.

Le malade reste dans cet état durant 3 mois.

A partir du 1^{er} octobre, le tableau clinique se transforme ; les forces s'affaiblissent, l'état général se déprime, plusieurs accidents infectieux, notamment un large abcès des régions sus et sous-hyoïdiennes, nécessitent l'intervention du chirurgien (16 octobre).

L'ascite apparaît ; la paracentèse (11 novembre) donne issue à 10 litres 200 de liquide clair.

Le malade est plongé dans un état demi-comateux, d'où il sort par moments, pendant 2 ou 3 jours, pour retomber plus profondément.

Il s'éteint peu à peu, avec tous les symptômes de l'insuffisance hépatique, et meurt le 22 novembre, à la suite d'une abondante hématomatémèse.

Autopsie. — Ascite abondante, 15 litres environ.

Le foie a un aspect clouté, il est dur à la coupe.

L'examen histologique montre une cirrhose annulaire typique, avec un énorme développement de tissu conjonctif enserrant le parenchyme hépatique. Les espaces portes sont sclérosés, leurs éléments ont disparu pour la plupart, les canaux biliaires sont obstrués, les veines et les artères ne sont plus perceptibles. Poids de l'organe : 1100 grammes.

La rate est grosse (305 gr.), elle est le siège d'une périsplénite intense. Elle est dure à la coupe et présente une teinte muscade plus foncée que normalement.

Le pancréas est volumineux et ferme ; nombreux ganglions sont disposés le long de sa face postérieure.

L'estomac est parcouru par de nombreuses veines variqueuses. Au niveau du cardia, l'on note 3 érosions longitudinales, source de l'hémorragie. La cavité gastrique est encore remplie de caillots à demi digérés.

Cette observation, du plus haut intérêt au point de vue clinique, en ce qu'elle montre une cirrhose atrophique confirmée à l'autopsie, débiter en réalité par une phase d'hypertro-

phie incontestable a été l'objet d'une publication détaillée avec M. le P^r GILBERT (1).

Examen bactériologique

I. — *Ponction hépatique*

Pratiquée le 4 août; on retire 1 centimètre 1/2 de liquide sanguinolent.

Examen direct. — Décèle 3 formes microbiennes :

1^o Un gros bacille rare, aux extrémités arrondies, coloré par le Gram ;

2^o Un bacille plus fin, en navette, ne gardant pas le Gram ;

3^o Degrosses formes sphériques utriculaires, décolorées par le Gram.

Ensemencements. — Un seul tube de gélose ordinaire donne un voile opaque dû au développement du *coli bacille*.

Les cultures en gélose profonde prolifèrent activement; elles permettent de reconnaître et d'étudier trois variétés microbiennes :

1^o Un bacille encapsulé, gardant fortement le Gram, dont les colonies dégagent une grande quantité de gaz fragmentant le milieu, avec odeur forte et butyrique : le *B. perfringens* :

2^o Un bacille aéro-anaérobie produisant un trouble général du cylindre d'agar et quelques gaz peu abondants : le *coli bacille*;

3^o Enfin un développement beaucoup plus discret de bâtonnets courts et larges, au centre fortement teinté, aux extrémités décolorées, ce qui lui donne une certaine analogie avec la lettre grecque θ . Ce bacille, repiqué, ne tarde pas d'ailleurs à se transformer en filaments plus ou moins ramifiés : le *B. funduliformis* à formes *thétœdiennes*.

(1) GILBERT et LIPPMANN. Des cirrhoses atrophiques post-hyperthrophiques. *Soc. Méd. des Hôp.*, 8 mai, 1903.

Inoculations. — Le *perfringens*, inoculé à la dose de 5 centimètres cubes de culture pure sur gélose, dans le tissu sous-péritonéal d'un cobaye, amène, en 12 heures, la mort de ce dernier, avec péritonite suraiguë et infection généralisée. L'on retrouve le bacille, à l'état pur, dans le sang du cœur de l'animal.

Le coli bacille et le thétoïdes injectés sous la peau restent sans action pathogène.

II. — *Examen de la bile post mortem*

La bile est prise 24 heures après la mort.

Les cultures aérobies et anaérobies donnent un tel développement de *coli bacille* que toute étude ultérieure est impossible.

III. — *Ponction hépatique post mortem*

Les tubes de bouillon et de gélose ordinaire donnent un abondant *coli bacille* et quelques très rares colonies d'un *streptocoque* décoloré par la méthode de Gram.

Sur milieux profonds, outre la prolifération du *coli bacille*, nous pouvons distinguer, dans les tubes III et IV de dilution, de petits points brunâtres qui, repiqués, donnent un développement, fort peu marqué d'ailleurs, de *funduliformis*.

Nous retrouvons donc dans le foie, après la mort, les mêmes germes, ou peu s'en faut, que la ponction sur le vivant nous avait permis de cultiver.

Il est évident que ces germes proviennent d'une infection ascendante des voies biliaires intra-hépatiques, au cours d'une évolution cirrhotique subie par le parenchyme hépatique. L'examen histologique d'ailleurs montrait nettement la superposition des deux ordres de lésions : angiocholite oblitérante d'une part, cirrhose annulaire biveineuse d'autre part.

OBSERVATION XXII [*Impersonnelle* (LEREBOULLET)] (1). — Cirrhose biliaire hypersplénomégaly vérifiée à l'autopsie, avec développement exagéré de la rate.

Le malade entre à l'hôpital le 27 mai 1899.

Examen bactériologique

Le 4 juin, la ponction du foie est pratiquée et le sang recueilli est ensemencé sur différents milieux aérobie et anaérobies.

Les milieux ordinaires restent stériles.

Les cultures anaérobies permettent de cultiver un bacille arrondi à ses extrémités, mobile, prenant bien les colorants et se décolorant rapidement par la méthode de Gram. Il ne liquéfie pas la gélatine, fait fermenter la lactose et donne de l'indol. Il coagule le lait après 42 heures d'ensemencement et n'est pas agglutiné par un sérum de typhique fortement agglutinant.

Il s'agit donc d'un *coli bacille* très bien caractérisé.

OBSERVATION XXIII. — Cirrhose biliaire hypertrophique (2).

P... paveur, 49 ans, entré à l'hôpital Broussais, salle Lasègue, le 7 mai 1900, dans le service du Pr GILBERT.

Antécédents héréditaires. — Aucun antécédent biliaire net.

Antécédents personnels. — Pas de syphilis, ni d'impaludisme; alcoolisme avéré; à 25 ans, fièvre typhoïde.

Sept ans avant son entrée, mouvement fébrile et jaunisse consécutive. Les conjonctives demeurent teintées depuis, les téguments également, mais moins fortement. Dès lors, tous les 8 ou 15 jours, mouvement fébrile et accentuation de l'ictère.

Il y 4 ans, kérato-conjonctivite de l'œil droit qui entraîna la perte de l'œil.

(1) LEREBOULLET, in thèse: les Cirrhoses biliaires (page 337).

(2) Nous résumons brièvement cette observation dont le détail est rapporté in extenso dans la thèse de notre ami LEREBOULLET.

Entre à l'hôpital à la suite d'une accentuation des symptômes.

Etat actuel (10 septembre 1902). — Ictère intense jaune cuivre de tout le corps, avec prédominance à la face et aux mains. Les conjonctives sont fortement teintées.

Selles régulières et décolorées. L'appétit est conservé. Pas de vomissements.

Ni ascite, ni circulation collatérale. Le foie est augmenté de volume, débordant les fausses côtes de plusieurs travers de doigt. Il est légèrement douloureux à la pression. Sa surface est régulière, ferme; son bord antérieur paraît épaissi.

Il mesure, dans son diamètre vertical, 14 c. sur la ligne médiane, 10 cent. sur la ligne mammaire droite, 17 c. sur la ligne axillaire antérieure.

La rate se perçoit facilement sous le rebord des fausses côtes.

Rien à l'appareil respiratoire.

Léger souffle systolique inorganique à la pointe du cœur.

Les urines sont moyennement abondantes (1200 gr.), très hautes en couleur, très riches en pigments biliaires vrais, donnant la réaction de Gmelin. Ni sucre, ni albumine, ni urobiline.

Examen bactériologique

La ponction hépatique est faite le 10 septembre 1902. L'aiguille éprouve une grande résistance à pénétrer dans le parenchyme hépatique épaissi et dur, criant sous la pointe. Nous recueillons à grand'peine, et après 3 tentatives infructueuses, quelques gouttes de sang.

Rien à l'examen direct.

Les cultures aérobie et anaérobie demeurent négatives.

A ces quelques observations, nous ajoutons un cas d'angiocholite chronique, dans lequel l'examen bactériologique fut pratiqué après la mort seulement.

OBSERVATION XXIV (*Impersonnelle. — Inédite*) (1). — Angiocholite chronique. — Examen bactériologique du foie post mortem.

Mme L..., 36 ans.

Antécédents héréditaires. — Père et mère bien portants. Deux sœurs et un frère. L'une des sœurs a le teint jaunet, est mélancolique et présente des signes de rétrécissement mitral.

Trois enfants bien portants.

Antécédents personnels. — Réglée à 17 ans, et depuis régulièrement et abondamment. A toujours eu le teint pâle et mat. Somnolences digestives, troubles dyspeptiques légers.

A 32 ans, jaunisse qui dure 6 mois. Son foie, paraît-il, était gros. L'ictère s'atténue progressivement.

Depuis cette époque, fatigue facile, légères douleurs stomacales.

Entre à l'hôpital pour une petite hernie crurale que l'on n'opère d'ailleurs pas. C'est par hasard que l'on constate alors la présence d'une grosse rate, débordant nettement le rebord costal et mesurant 13 centimètres dans son grand axe.

La malade sort presque aussitôt après son entrée; mais quelques jours plus tard, elle est prise de douleurs abdominales vives et de mélèna abondants. Elle entre à l'hôpital le 6 décembre 1901.

Elle présente à ce moment de grandes hématomèses. La rate n'est plus perceptible.

Le 11 décembre, nouvelle hémorragie stomacale. Mort dans la soirée.

Autopsie. — Rien au cœur, ni aux poumons.

Foie. — 1445 grammes avec le pancréas. Rien d'anormal à l'aspect extérieur. La vésicule énorme contient une bile épaissie. A la coupe, le parenchyme hépatique paraît normal; mais les voies biliaires sont un peu dilatées.

Pas de ganglions hilaires.

Estomac. — Distendu par le sang; exulcération un peu au-dessus du cardia, le long de la grande courbure. L'examen a montré que l'on avait affaire à une varice ulcérée.

Examen histologique. — Angiocholite chronique accentuée.

(1) Cette observation inédite est due à l'obligeance de notre collègue P, LERREBOULLET.

Examen bactériologique (1)

I. *Bile vésiculaire*. — Deux microbes anaérobies facultatifs : 1° *streptocoquë*; 2° *streptobacille*.

Tous deux se colorant par le Gram.

II. *Suc hépatique* (par ponction du foie) : — 1° *proteus* en petite quantité; 2° *perfringens* très abondant; 3° *streptocoque*.

TABLEAU IV
Angiocholites aiguës et chroniques

OBSERVATIONS	MILIEUX AÉROBIES	MILIEUX ANAÉROBIES
Observation XIX (Angiocholite aiguë).	O	Entérocoque. Staphylocoque blanc. B. fragilis. B. funduliformis.
Observation XX (Angiocholite aiguë)	Staphylocoque blanc.	Staphylocoque blanc.
Observation XXI (Angiocholite chronique).	1 ^{re} Prise (vivant).	Coli bacille. B. perfringens. B. funduliformis.
	2 ^e Prise (post mortem.	Coli bacille. B. funduliformis.
Observation XXII (Cirrhose biliaire).	O	Coli bacille.
Observation XXIII (Cirrhose biliaire).	O	O
Observation XXIV (post mortem) (Angiocholite chronique).	Streptocoque.	Proteus. Perfringens. Streptocoque.

Dans ce chapitre du microbisme biliaire pathologique, en dépit du petit nombre d'observations rapportées, l'import-

(1) L'examen fut pratiqué par notre collègue et ami COTTET.

tance de la recherche des germes anaérobies est encore incontestable.

Qu'il s'agisse d'angiocholite catarrhale, d'angiocholite chronique simple ou cirrhogène, la plupart du temps l'étude bactériologique complète montre une ou plusieurs espèces anaérobies, là où les seules cultures habituelles tantôt restaient négatives, tantôt ne montraient qu'une seule variété microbienne.

Le seul cas de cirrhose biliaire, où il nous fut possible de pratiquer la ponction du foie, nous a donné des résultats complètement négatifs. Nous ne le citons qu'à titre de simple document d'attente, nous abstenant, on le comprendra, de tirer d'un seul fait des déductions sérieuses.

C. — AFFECTIONS PARABILIAIRES

Sous le titre d'affections parabiliaires, nous avons réuni, pour les commodités de la description, un groupe de processus pathologiques très divers; et bien que leur point de départ ne se trouve point dans une lésion même des voies biliaires, ils affectent dans le cours de leur évolution anatomo-clinique une telle intimité de connexions avec celles-ci que nous avons jugé intéressant d'en rapporter l'étude bactériologique complète.

OBSERVATION XXV. — Kyste séro-sanguin pré-vésiculaire.

Mad. R..., 32 ans, entre à l'hôpital Lariboisière, le 20 juin 1902, dans le service du Dr HARTMANN, pour une grosseur dans le flanc droit dont elle s'est aperçue un mois auparavant.

On ne relève dans les *antécédents héréditaires* que des crises fréquentes de coliques hépatiques chez la mère de la malade.

Elle-même, bien portante jusqu'à l'âge de 29 ans, souffre, à cette époque, de digestions pénibles et de crampes d'estomac. Celles-ci apparaissent aussitôt après le repas, sans jamais s'accompagner de

vomissements, ni d'ictère. Deux grossesses à terme entre temps et une fausse couche de 6 mois. Les phénomènes douloureux s'apaisent peu à peu. Depuis 5 mois, la malade note une reprise violente et brusque de douleurs éclatant au milieu du repas et s'accompagnant de selles solides d'abord, puis liquides, mais nullement décolorées.

Les menstrues sont très irrégulières, les dernières remontent à 5 mois ; il n'y a aucun signe de grossesse. L'état général est satisfaisant.

Actuellement, l'on remarque dans l'hypochondre droit une vossure nette, située à 2 travers de doigt au-dessous du rebord costal, et se continuant manifestement avec le foie, lequel dépasse notablement les fausses côtes.

Cette tumeur offre, à la palpation, une consistance dure et régulière sans fluctuation. La percussion la trouve submate et cette submatité disparaît après l'insufflation du côlon.

L'analyse d'urines ne dénote ni sucre, ni pigments biliaires. Quelques traces d'albumine. Urée : 44 gr. 60 0/00.

Le diagnostic est posé de cholécystite avec adhérences au côlon, éliminant ainsi une tumeur du rein droit, et un néoplasme de l'angle hépatique du côlon.

L'opération, pratiquée le 4 juillet, montre l'existence, entre la face inférieure du foie, le côlon transverse et le duodénum, d'une collection séro-sanguine enkystée. Cette dernière une fois excisée après évacuation de son contenu, l'on se porte à la recherche de la vésicule biliaire, elle est profonde, ratatinée ; sa capacité est devenue presque nulle ; l'on trouve à l'intérieur un calcul du volume d'une noisette. Drainage, fistulisation, guérison en un mois.

Examen bactériologique

Le liquide de la poche est recueilli aseptiquement, au cours de l'opération, mais ne peut être malheureusementensemencé que 24 heures après l'opération.

Examen direct. — La coloration sur lames ne montre qu'un bacille en navette, décoloré par le Gram.

Ensemencements. — Les cultures ordinaires aérobies restent complètement stériles.

Les tubes de gélose sucrée profonde sont envahis, dès le second jour d'étuve, par un développement microbien intense, avec production de gaz à odeur de putréfaction très marquée, fragmen-

tation du milieu et exsudation de liquide séreux. Le tube en entier prend une teinte uniformément rosée. Les repiquages permettent d'isoler un microbe court et peu mobile, possédant tous les caractères du *coli bacille*.

Dans un seul tube, l'on peut, malgré l'abondance des colonies coli bacillaires, apercevoir, 5 jours après l'ensemencement, de petits points translucides et orangés, donnant sur lames de petits bacilles fins et courts, décolorés par le Gram : *B. fragilis* bien probablement. Tout essai de repiquage fut vain, l'envahissement du milieu par le coli bacille troublant en 24 heures les essais de cultures.

Inoculations. — Le coli bacille est injecté dans le tissu cellulaire sous péritonéal d'un cobaye, à la dose de 2 centimètres cubes de culture de 24 heures sur bouillon.

Deux jours après l'inoculation, l'on note le développement d'une grosse tuméfaction crépitante, laquelle s'abcède et s'ouvre spontanément en quatre jours, avec issue d'un pus crémeux et odorant, dans lequel on retrouve le germe à l'état de pureté.

Le phlegmon évolue et guérit, après trois semaines de suppuration.

En résumé, ce liquide séreux, nullement infecté en apparence, contenait deux germes décelés seulement par les cultures anaérobies, l'un anaérobie facultatif, le *coli bacille* ; l'autre anaérobie strict, le *B. fragilis*.

Il est infiniment probable que les 24 heures écoulées entre la prise du liquide et son ensemencement ont totalement fait varier les proportions des espèces microbiennes qui s'y trouvaient incluses, en faveur du germe le plus résistant et envahissant. Si le liquide eût été mis immédiatement en cultures, nul doute que ces dernières n'eussent montré une prolifération plus active de germes anaérobies stricts, d'une vitalité extrêmement restreinte.

OBSERVATION XXVI. — Abscès tropical du foie.

Gaston M..., 27 ans, passe le 7 juillet 1902 du service de M. LANDRIEUX dans celui de M. HARTMANN, à l'hôpital Lariboisière, avec le diagnostic d'abcès du foie.

Le malade est dans un état de cachexie extrêmement accusé, réduit à un état littéralement squelettique. Une diarrhée persistante de coloration verdâtre l'épuise depuis 7 mois. L'on observe une voussure de l'hypochondre droit ayant son maximum au niveau des 7^e, 8^e et 9^e côtes droites. Le foie lui-même augmenté de volume remonte jusqu'à la 4^e côte, atteignant le mamelon droit; il déborde d'autre part le rebord costal de 3 travers de doigt.

En déprimant assez fortement les espaces intercostaux correspondant à la voussure, l'on provoque une légère douleur. Spontanément la région est absolument indolore.

La ponction capillaire du 8^e espace intercostal ramène un liquide purulent.

La rate n'est pas augmentée de volume.

La température n'est que de 37[°]5 et, depuis 3 semaines, le malade n'a jamais présenté de fièvre.

Le pouls est petit et misérable (40 à la minute).

Il n'y a pas d'ictère.

Antécédents personnels. — Très bien portant jusqu'au moment de son service militaire. A cette époque, le malade entre dans l'infanterie de marine et demeure 15 mois au Sénégal où il contracte la dysenterie. Soigné au bismuth et au diascordium, il guérit et revient à Paris.

Pas de fièvres paludéennes.

Depuis deux ans, il jouit d'une assez bonne santé, lorsqu'il y a 7 mois il fut repris de diarrhée continue avec douleurs peu intenses.

C'est alors qu'à bout de forces il entre à l'hôpital, fin juin 1902.

L'opération, pratiquée le 9 juillet, donne issue, après incision par la voie transpleurale et résection de la 8^e côte droite, à plus d'un litre de pus peu odorant, de couleur brune.

Malgré le soulagement qui suivit et les reconstituants prescrits, la mort survient le 13 juillet.

L'autopsie montre un foie volumineux (2000 gr.), creusé dans son lobe droit d'une poche volumineuse pouvant aisément contenir les deux poings. La paroi est formée de tissus nécrosés, dont les débris se mêlent au pus qui stagne au fond de la cavité.

Le parenchyme hépatique qui subsiste présente des lésions d'hépatite chronique, avec travées fibreuses plus ou moins épaisses, délimitant des zones de couleur brune légèrement verdâtre.

Les voies biliaires sont perméables, sans lésion appréciable.

De nombreuses ulcérations festonnées parsèment le gros intestin dans sa portion initiale.

L'on note des noyaux tuberculeux en évolution aux deux sommets.

L'examen histologique de la paroi de l'abcès montre que celle-ci est formée :

1° Par une zone fibreuse externe de tissu conjonctif dense, avec de nombreux néo-canalicules biliaires et quelques vaisseaux ;

2° Par une zone de tissu embryonnaire, avec vaisseaux néoformés assez nombreux. Au voisinage immédiat de la cavité de l'abcès, les tissus sont nécrosés et ne se colorent plus.

Le reste du foie est atteint hépatite chronique caractérisée par une sclérose déjà ancienne des espaces portes, avec canalicules biliaires néoformés. Les lobules hépatiques sont assez bien conservés, mais l'on remarque fréquemment des pigments biliaires entre les cellules.

En aucun endroit, l'on ne voit de lésions bien nettes d'angiocholite.

Examen bactériologique

Examen direct. — Sur lames colorées, l'on aperçoit :

1° De nombreux cocci gardant le Gram ;

2° Quelques bâtonnets également colorés par le Gram ;

3° Des formes bacillaires plus rares, décolorées par la méthode de Gram.

Ensemencements. — Les milieux aérobie donnent une culture abondante et exclusive de *staphylocoque doré*, sans action pathogène sur le lapin.

Les tubes de gélose profonde cultivent abondamment : nous isolons et repiquons 6 espèces microbiennes ; l'on note par ordre d'apparition :

1° *Staphylocoque doré* ; 2° *B. perfringens* ; 3° *entérocoque* ; 4° *B. ramosus* ; 5° *B. fragilis*.

A ne s'en tenir par conséquent qu'aux seules cultures aérobie, le pus de cet abcès eût été déclaré monomicrobien, alors que, en réalité, il contenait 5 germes différents, tant aérobie qu'anaérobie facultatifs et anaérobie stricts. Peut-

être un bon nombre des abcès du foie prétendus stériles ne présentent-ils qu'une stérilité apparente due à un examen bactériologique incomplet, omettant la recherche des germes anaérobies facultatifs et anaérobies stricts.

OBSERVATION XXVII (1). — Kyste hydatique suppuré gazeux du foie.

Déjà en 1900, HALLÉ et BACALOGLU (2) avaient constaté dans le pus fétide d'un kyste hydatique suppuré, à côté du streptocoque pyogène qui s'y trouvait en petite quantité, la présence en grande quantité d'organismes exclusivement anaérobies : staphylococcus parvulus, B. fragilis. Dans l'observation que nous relatons, nous n'avons pu déceler dans le contenu de la poche hydatique que des germes strictement anaérobies.

B... Emma, 40 ans, entre le 23 novembre 1901 à l'hôpital Lariboisière, salle Bernutz, n° 5, dans le service de notre Maître M. DUGUET, pour une tumeur épigastrique apparue en juin 1901, avec sensation de gêne et de pesanteur et s'accompagnant de crises douloureuses et de vomissements.

Rien d'intéressant à signaler dans les *antécédents héréditaires* de la malade.

Elle-même fut toujours bien portante jusqu'à l'âge de 20 ans, époque, où elle ressentit pour la première fois de violentes douleurs au-dessous du sein gauche. Les douleurs persistent jusqu'à l'âge de 30 ans, survenant par crises irrégulièrement espacées.

A 28 ans, pneumonie droite et léger épanchement pleural du côté gauche. Accouchement normal à 33 ans.

Il y a environ un an, l'appétit diminue, devient capricieux, les forces s'affaiblissent bientôt, la région épigastrique se tuméfie, ce qui décide la malade à entrer à l'hôpital.

L'état général à l'entrée est précaire, la température est élevée (38°-4), le poulx petit, les urines sont rares et foncées, elles ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires.

(1) Cette observation fut publiée dans le *Bull. de la Société de Biologie* le 22 février 1902.

(2) HALLÉ et BACALOGLU. Sur la présence de microbes strictement anaérobies dans un kyste hydatique suppuré du foie. (*Archives de méd. Expériment.* Septembre 1900.)

L'on remarque une saillie volumineuse de l'abdomen, au niveau du creux épigastrique, s'étendant jusqu'au-dessous de l'ombilic. La peau est le siège d'une circulation collatérale très marquée. Cette saillie est indolore; elle présente à son centre une zone sonore à la percussion, alors que la circonférence en est mate. La sensation de flot est nettement perçue dans la région ombilicale.

Le foie est volumineux et déborde les fausses côtes droites de 3 travers de doigt; il se confond insensiblement à gauche avec la tumeur.

Malgré l'absence d'ictère, le diagnostic est posé de kyste hydatique suppuré. La malade est passée dans le service du D^r REYNIER, où la laparotomie, pratiquée par le D^r BOUGLÉ, met en évidence une poche hydatique contenant plus de 3 litres de liquide purulent et gazeux d'odeur sulfureuse.

La malade succombe à une bronchopneumonie, quelques jours après l'opération.

Examen bactériologique

Examen direct.— En goutte libre, au milieu de nombreux globules rouges et de cellules de pus, l'on remarque : 1^o un coccus très mobile ; 2^o un coccobacille peu mobile ; 3^o un bâtonnet grêle, presque immobile.

Sur lames colorées au Ziehl, on retrouve ces mêmes formes : cocci et cocco-bacilles — en amas le plus souvent, parfois en diplocoques, rarement en courtes chaînettes —, plus un fin bacille beaucoup moins fréquent.

Toutes ces formes sont décolorées par le Gram, exception faite d'un fin coccus en chaînettes.

Ensemencements. — Les divers milieux aérobies ensemencés restent stériles.

Les cultures en gélose profonde prolifèrent activement. Nous en isolons trois espèces microbiennes :

- 1^o Un streptocoque anaérobie strict, gardant le Gram, troublant uniformément la culture : le *streptococcus tenuis* ;
- 2^o le *staphylococcus parvulus* ; 3^o le *bacillus nebulosus*.

Inoculations. — Le *B. nebulosus* et le streptococcus ténus ont été injectés au cobaye et au lapin, chaque fois sans résultat.

Ces diverses constatations, bien qu'obtenues au cours d'affections bien diverses, ont été groupées dans le tableau d'ensemble suivant.

Tableau des affections parabiliaires

OBSERVATIONS	MILIEUX AÉROBES	MILIEUX ANAÉROBES
Observ. XXV. (Kyste séreux prévésiculaire)	O	Coli Bacille. <i>B. fragilis</i> .
Observ. XXVI (Abscess tropical du foie)	Staphylocoque doré	Staphylocoque doré. <i>B. perfringens</i> . Entérocoque. <i>B. ramosus</i> . <i>B. fragilis</i> .
Observ. XXVII (Kyste hydatique suppuré)	O	<i>Streptococcus tenuis</i> . <i>Staphylococcus parvulus</i> . <i>B. nebulosus</i> .

De cet exposé du microbisme des voies biliaires au cours de divers états pathologiques, découlent quelques considérations intéressantes :

Le contenu des grosses voies biliaires extra-hépatiques atteintes de cholécystites simples non suppurées, est bactériologiquement identique, ou presque, au contenu de ces mêmes voies examinées à l'état normal, avec cette différence, toutefois, que les espèces anaérobies y sont bien plus fréquentes, et que l'on y remarque la présence presque constante d'anaérobies facultatifs, absents normalement.

Mais, sitôt qu'éclatent les accidents suppuratifs, la scène change, et l'on voit survenir des microorganismes aérobies multiples et variés, germes *étrangers*, associant leurs efforts à ceux des germes anaérobies *autochtones*.

Il est beaucoup plus difficile de se faire une idée générale du microbisme biliaire intra-hépatique pathologique.

Il ressort cependant nettement et de nos expériences et d'observations antérieures que, dans les angiocholécystites aiguës suppuratives, l'on retrouve la même association aéro-anaérobie, avec prédominance nette toutefois des microbes anaérobies.

Au cours d'angiocholécystites chroniques catarrhales et cirrhogènes, il semble que les ramifications biliaires, normalement inabitées, se peuplent d'une flore anaérobie variée et constante. Il se peut d'ailleurs que le processus cirrhotique, d'allure essentiellement chronique et lente, évolue encore activement, alors que la cause intime, le germe microbien, n'est plus décelable, quelque procédé que l'on emploie.

CONCLUSIONS

Les voies biliaires sont habitées à l'état normal, sur la presque totalité de leur parcours extra-hépatique, par des germes nombreux aérobies, et surtout anaérobies.

Ce microbisme latent s'étend de leur embouchure intestinale à leur division en conduits hépatiques; si bien qu'au point de vue bactériologique l'arbre biliaire peut être artificiellement décomposé en 5 zones ou territoires successifs.

La 1^{re} zone comprend l'ampoule de Vater et le tiers inférieur du cholédoque, siège d'une infection mixte aéro-anaérobie très accusée. Les germes aérobies l'emportent dans les cultures en nombre et en importance sur les anaérobies. C'est la zone *d'infection classique*.

Dans le tiers moyen du cholédoque, 2^e zone, *zone de transition, d'aérobiose décroissante*, les aérobies s'espacent et disparaissent très rapidement, pour ne plus laisser place qu'aux germes anaérobies.

Ces derniers, seuls désormais, peuplent d'une façon constante le tiers supérieur du cholédoque et toute la vésicule biliaire. Ainsi se délimite une 3^e zone, *zone de l'anaérobiose pure*.

L'on retrouve ces mêmes germes dans la portion inférieure des canaux hépatiques, mais considérablement diminués de nombre et de fréquence. Ces conduits représentent donc, dans leur première partie, une 4^e zone, *zone de transition d'anaérobiose décroissante*.

A celle-ci, succède enfin insensiblement la 5^e zone, *zone de stérilité absolue*, comprenant les canaux hépatiques dans

leur moitié supérieure et leurs ramifications intra-parenchymateuses.

Le *coli bacille* reste le plus constant parmi les micro-organismes aérobies que l'on rencontre dans l'appareil biliaire. A côté de ce bacille et sur le même plan, il faut placer l'*entérocoque*. Ces deux germes dépassent rarement la partie moyenne du cholédoque; c'est exceptionnellement qu'ils franchissent cette limite, offrant d'ailleurs dans ce cas des caractères de culture qui les rapprochent beaucoup plus des anaérobies que des microbes aérobies.

Les vrais hôtes normaux des voies biliaires sont les micro-organismes anaérobies stricts. Il en est qui, par leur assiduité, occupent une place prépondérante; ce sont le *B. funduliformis* et le *B. perfringens*. Après eux et par ordre d'importance, viennent le *B. fragilis*, le *B. ramosus*, le *B. radiiformis*.

Il existe donc un microbisme biliaire, CAVITAIRE, physiologique, ANAÉROBIE.

Ces germes AUTOCHTONES se retrouvent à la base de toute la pathologie biliaire.

Ils existent seuls, à l'état pur et plus nombreux que normalement, dans tous les cas de cholécystites lithiasiques non suppurées et, non seulement dans le liquide intra-vésiculaire, mais encore dans le centre des calculs, alors que les microbes aérobies font défaut, ou ne se montrent qu'avec une excessive rareté.

Dans la cholécystite purulente, par contre, la proportion des aérobies se relève sensiblement, sans atteindre néanmoins ni la variété, ni le nombre des anaérobies.

Lorsque le processus morbide enfin envahit les petites ramifications biliaires intra-hépatiques, c'est encore, semble-t-il, aux micro-organismes anaérobies, qu'est dévolu le rôle pri-

mordial essentiel dans la genèse de l'infection angiocholique aiguë ou chronique.

En résumé, l'on peut dire que toute inflammation catarrhale des voies biliaires, à quelque endroit qu'elle se localise, reconnaît à son origine une infection PARIÉTALE par les germes AUTOCHTONES biliaires. C'est secondairement seulement, qu'interviennent les germes ÉTRANGERS, soit aérobies, agents habituels de la suppuration, soit anaérobies normalement absentes : *streptocoques anaérobies*, *B. nebulosus*, *staphylococcus parvulus*.

Il n'est donc plus besoin d'invoquer, dans tous les cas, une ascension des voies biliaires par des germes venus de l'intestin, précédant la réalisation de l'état pathologique ; à cette hypothèse, nous substituons celle d'une action pathogène exercée par les micro-organismes, hôtes normaux des voies biliaires.

Vu : le Doyen,
DEBOVE.

Vu : le Président de Thèse,
GILBERT.

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ACHALME. — Pathogénie du rhumatisme articulaire aigu (*Soc. de Biologie*, 25 juillet 1891 et 13 mars 1897).
- Recherches sur quelques microbes anaérobies et leur différenciation (*Ann. de l'Institut Pasteur*, n° 9, 25 sept. 1902).
- ALBARRAN et COTTET. — Note sur le rôle des microbes anaérobies dans les infections urinaires (*Congrès d'Urologie*, 1898).
- BARBACCI. — Reperto batteriologico in due casi di suppurazione delle vie biliari (*Lo Sperimentale*, 1892).
- BASTIANELLI. — Reperto batteriologico nel angiocholite suppurativa da calcalosi (*Bull. R. Acad. di Roma*, 1890-91).
- BIDDER et SCHMIDT.
- BIENSTOCK. — Ueber di Backterien der Faces (*Fortsch. der Med.*, 1883. *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. VIII, 1884).
- (*Ann. de l'Institut Pasteur*, t. XII, p. 834, 1899).
- BIGNAMI. — Sulla etiologica dell'angiocholite suppurativa (*Bull. di R. Acad. di Roma*, 1890-91. et *Reforma medica*, Maggio, 1890).
- BLAINVILLE (DE). — Cours de Physiologie générale et comparée. Paris, 1833.
- BOUCHARD. — *Bull. de la Soc. de Biol.*, 27 déc. 1890.
- BOYET. — Contribution à l'étude des microbes de l'intestin grêle (*Ann. de Micrographie*, 1891).
- BUDAY. — Sur la production anormale de gaz après la mort (*Central. f. Bakteriol.*, 1898, p. 369, t. XXIV).
- BUFALINI. — Action antiseptique des principes biliaires (*Arch. italiane de Biologie*, 1884, t. V).
- CARTON et MUCHOTTE. — Septicémie puerpérale déterminée par le bacillus perfringens et le streptocoque associés (*Bull. de la Soc. Anat.*, février 1902, no 2).
- CHARCOT et GOMBAULT. — Note sur les altérations du foie consécutives à la ligature du canal cholédoque (*Arch. de Physiol.*, 1876, p. 272).

- CHARRIN et ROGER. — Note sur l'action antiseptique de la bile (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 7 août 1886).
- CHARRIN et ROGER. — Angiocholites microbiennes expérimentales (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 21 février 1891).
- CHEVREY. — Infection hépatique par l'entérocoque. Thèse de Paris, 1900.
- CHIARI. — Ueber cholecystitis typhosa (*Prager Medicin. Wochen.*, 1893).
- CLAUDE. — *Bull. de la Soc. de Biol.*, février 1896.
— Lésions toxi-microbiennes de la vésicule biliaire (*Soc. Anat.*, juillet 1896).
- COPEMAN et WINSTON. — Observation on human bile obtained from a case of biliaire fistule (*The Journal of Physiol.*, 1889).
- CORRADO et BERNABEL. — Sul passaggio dei germi patogeni nella bile e nel contenuto enterico e sull'azione chi ne risentono (*Ann. dell. Istituto d'Igiene Sperim. del Prof. Angelo Celli*, 1890).
- COTTET. — Recherches bactériologiques sur les suppurations péri-urétrales. Thèse de Paris, 1899.
— *Micrococcus reniformis* (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 1900 p. 421).
- COTTET et TISSIER. — Note sur un streptocoque décoloré par la méthode de Gram (*Bull. de la Soc. de Biol.*, juin 1900).
- COYON. — Flore microbienne de l'estomac. Thèse de Paris, 1900.
- DOMINICI. — Les angiocholites et cholécystites suppurées. Thèse de Paris, 1894.
- DUCLAUX. — Chimie biologique (in *Encyclopédie chimique* de Frémy, t. IX, p. 85, 1887).
- DUFOUT. — Infection biliaire et lithiase (*Lyon Médical*, 16 avril 1893). — Rôle de la fièvre typhoïde dans l'étiologie de la lithiase biliaire (*Revue de méd.*, 1893, n° 4, p. 285).
- DUPRÉ. — Les infections biliaires. Thèse de Paris, 1891.
- EHRET. — La bile résiduelle dans la cholélithiase (XIII Congrès de méd. Paris, 1900. Section de thérapeutique. Compte-rendu, p. 25).
- EHRET et STOLZ. — Experimentelle Beiträge zur Lehre. V. der Cholelithiasis (*Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.* Jena, 1900, VI, 350-362, et 1901, t. VIII).
- ERNST. — Sur un bacille producteur de gaz et sa présence dans le cadavre humain (*Virchows Archiv.*, t. CXXXIII).

- ESCHERICH. Die Darmbakterien des Sœuglings und ihre Beziehungen. Zur. Physiol. der Verdauung (Stuttgard, 1886).
- FOURNIER. — Origine microbienne de la lithiase biliaire. Thèse de Paris, 1896.
- FRAENKEL. — Ueber Gaz phlegmon. Leipzig, 1893.
- Bacterium coli commune bei cholecystitis calculosa (*Protokolle d. Berlin. Vereinsfür innere. Medicin*, 1891).
- FRAENKEL et KRAUSE. — Bakteriologisches und Experimentelles ueber die Galle (*Zeitschrift f. Hygiene und Infectious Krankheiten*. Leipzig, 1899, t. XXXII, p. 97).
- GALIPPE. — Mode de formation du tartre (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 1886, p. 116).
- GESSNER. — Ueber die Bakterien in Duodenum des Menschen (*Arch. f. Hygiene*, Bd IX).
- GILBERT. — Note pour servir à l'histoire de la théorie microbienne de la lithiase biliaire (*Arch. gén. de méd.*, sept. 1888).
- Note sur les titres et travaux scientifiques. Masson, 1901.
- GILBERT et CARNOT. — Les fonctions hépatiques, 1902.
- GILBERT et CASTAIGNE. — In thèse LEREBoullet : les Cirrhoses biliaires. Paris, 1901, pp. 337-346.
- In GILBERT et LEREBoullet. *Gaz. hebdomadaire de méd. et de chir.*, 19 avril 1900.
- GILBERT et CLAUDE. — Recherches expérimentales sur la tuberculose des voies biliaires (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 21 déc. 1895).
- Tuberculose expérimentale du foie par l'artère hépatique (*Bull. de la Soc. de biol.*, 16 mai 1896).
- GILBERT et DOMINICI. — Angiocholites et cholécystites expérimentales (*Bulletin de la Soc. de Biol.*, 23 décembre 1893.)
- Angiocholites et cholécystites cholériques (*Bull. de la Soc. de Biol.*, janvier 1894).
- De l'angiocholite et de la cholécystite coli-bacillaire expérimentales (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 20 janvier 1894).
- Recherches sur le nombre des microbes du tube digestif (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 10 février 1894).
- Sur l'infection expérimentale des voies biliaires par le streptocoque doré et le pneumocoque (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 24 février 1894).

- GILBERT et FOURNIER. — Lithiase biliaire expérimentale (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 30 octobre 1897).
- Angiocholite infectieuse oblitérante et cirrhose biliaire hypertrophique (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 10 juillet 1897).
- Cirrhose biliaire hypersplénomégalyque (*Soc. Méd. des Hôp.*, 29 mai 1900).
- GILBERT et GIRODE. — Contribution à l'étude bactériologique des voies biliaires (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 27 décembre 1890).
- Des angiocholites infectieuses suppuratives (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 21 mars 1894).
- Poisons du coli-bacille (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 25 fév. 1893).
- GILBERT et LION. — Contribution à l'étude des bactéries intestinales (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 18 mars 1893).
- GILBERT et LIPPMANN. — Du microbisme normal des voies biliaires extra-hépatiques (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 14 juin 1902).
- Recherches bactériologiques sur les cholécystites (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 19 juillet 1902).
- Bactériologie des cholécystites (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 25 septembre 1903).
- Le microbisme biliaire normal (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 30 janvier 1903).
- Des cirrhoses atrophiques post-hypertrophiques (*Soc. Méd. des Hôp.*, 8 mai 1903).
- Le microbisme pancréatique normal (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 30 janvier 1904).
- Le microbisme salivaire normal (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 20 février 1904).
- GIRODE. — Infection biliaire pancréatique et péritonéale par le *Bacterium coli* commune (*Soc. de Biol.*, 1892).
- GLEYS et LAMBLING. — Conditions dans lesquelles se manifestent les propriétés antiseptiques de la bile (*Bull. Méd. du Nord*, 1888.)
- GRÉHANT et MOSLER. — D'après GALLIARD (*Méd. Moderne*, 16 déc. 1893).
- GRÜBER (Max.). — Eine methode des Kultur anaerobischer Bakterien nebst Bemerkungen zur Morphologie der Buttersäuregährung (*Cent. fur. Bakter.* Bd. I, 1887).
- GRUNBAUM et HUME. — *Brit. Med. Journal*, n° 2163, 14 juin 1902.
- GUILLEMOT. — La gangrène pulmonaire (Thèse de Paris, 1899).

- HALLÉ. — Recherches sur la bactériologie du canal génital de la femme. Thèse de Paris, 1898.
- HALLÉ et BACALOGLU. — Sur la présence de microbes strictement anaérobies dans un kyste hydatique suppuré du foie (*Arch. de Méd. Exp.*, sept. 1900).
- HANOT. — Note sur diverses variétés de lithiasé biliaire (*Soc. de Biol.*, 21 déc. 1895, et *Bull. Médical*, 22 janv. 1896).
- HANOT et LETIENNE. — Congrès de la tuberculose, 1891.
- HARTMANN et ROGER. — Contribution à l'étude bactériologique des cystites (*Presse Méd.*, 19 nov. 1902).
- HESSE. — *Deutsche med. Woch.*, 1885, n° 4.
- HEYDENREICH. — Emphysème du foie (*Cent. f. Bakteriolog.*, t. XXI).
- JEANNIN. — Etiologie et pathogénie des infections puerpérales putrides. Thèse de Paris, 1902.
- KASPARECK. — Ein Einfacher Luftabschlus flüssiger Nahrboden beim cultiviren anaeröber Bakterien (*Cent. f. Bakt.* Bd. XX, p. 536).
- KITASAO et WEYL. — Zur kenntnis der anaeroben (*Zeitschrift f. Hygiene.* Bd. VIII, 1890).
- KLEIN. — Morphologie et bactériologie du bacillus enteridis sporogenes (*Report of the Med. Office local government board*, 1895, p. 197; 1896, p. 225).
- KLEMPERER. — Abscès multiples du foie (*Soc. de Méd. int. de Berlin*, 18 janv. 1892).
- KOERTE. — Cholélithiasé suppurée (*Ber. klin. Woch.*, 1891).
- KRÖNIG. — Nature des microbes vaginaux, streptocoques anaérobies (*Soc. d'Obstétrique de Leipzig*, 1895).
- LACHOWITZ et NENKI. — *Arch. f. gesammte Physiologie*, 1884.
- LEGENDRE et RAULT. — Trois kystes hydatiques du foie. Infection suppurative de deux des kystes et des voies biliaires, par le bacille d'Escherich (*Soc. Méd. des Hôp.*, 1892).
- LEGROS. — Les gangrènes gazeuses aiguës. Thèse de Paris, 1902.
- LÉTIENNE. — De la bile à l'état physiologique. Thèse de Paris, 1891.
- *Arch. de Méd. Expériment.*, 1891.
- LEREBoullet. — Cirrhose biliaire et abcès aréolaires du foie (*Soc. de Biol.*, 10 juin 1899).
- Les cirrhoses biliaires. Thèse de Paris, 1901.
- LÉVY. — Ueber die Microorganismen der Eiterung (*Arch. f. experiment. Path. u. Pharmak.*, 1892).

- LEWKOWICZ. — Recherches sur la flore microbienne de la bouche des nourrissons (*Arch. de Méd. Exp.*, t. XIII, 1901).
- LIBORIUS. — Beiträge zur Kenntniss der Sauerstoffenbedürfniss der Bakterien (*Zeitschrift f. Hygiene*, 1886).
- LINDBERGER. — Om gallans bety elelse för förutnelsen itermo dar-men (*Upsala läkare förenings förhandl.* Vol. XIX, p. 467).
- LIPPMANN. — Kyste hydatique gazeux suppuré du foie à microbes strictement anaérobies (*Soc. de Biol.*, 22 fév. 1902).
- MACAIGNE. — Le bactérium coli commune. Thèse de Paris, 1902.
- MACFADYEN, NENKI ET SIEBER. — Untersuchungen über die chemischen Vorgänge im menschlichen Dündarm (*Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, 1891).
- MALVOZ. — Infection biliaire streptococcique dans le cours d'une fièvre typhoïde (*Ann. de la Soc. médico-chirurgicale de Liège*, 1890).
- MARCHIAFAVA. — *Bull. Roy. Acad. di Roma*, 1800-91, et *Riforma Medica*, mai 1890).
- MALY ET EMICH. — Ueber das Verhalten der Gallensauren zu Eiweis und Peptonen und über deren antiseptische Wirkungen, Sitzungsberichte der Kais. (*Akad. der Wissenschaften.* Wien, 1883).
- MENGE ET KRÖNIG. — Bactériologie des genital Kanales der Schwangeren Kreissenden und puerperalen Frau (Leipzig, 1897).
- MÉTIN. — Elimination des bactéries par les reins et le foie (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1900, p. 445).
- MICHAÉLOVITCH. — Influence de la bile sur quelques espèces microbiennes pathogènes thèse Saint-Pétersbourg, 1898.
- MIECZKOWSKI (Von). — Zur Bakteriologie des Gallenblasinhalts unter normalen Bedingungen und bei der Cholelithiasis (*Mittheil. aus. den grenzgeb. des Med. u. Chir.*, 1900, VI, p. 307).
- MIGNOT. — Calculs biliaires expérimentaux (*Soc. de Chirurgie*, 19 mai 1897).
- MILLER. — Ueber Gøhrungs vorgoenges in Verdaüungstractus und die dabei theiligten Spaltpilze (*Deutsch. Med. Woch.*, 1885).
- MONNERET. — Traité élémentaire de pathologie interne, tome Ier, 1864.
- NAUNYN. — Die Gallenstein Krankheiten (IX^e congrès de méd. int. de Wiesbaden, 1891).
- Klinik der Cholelithiasis (Leipzig, 1904, et *Soc. de Med. Strasbourg*, 16 janv. 1891).

- NAUNYN. — Ueber des Vorkommen von Spaltpilzen in der Gallenblase (*Deutsche Med. Woch.*, 1891).
- NENKI. — Beiträge zur Biologie der Spaltpilze.
- NETTER. — Présence normale de deux microbes pathogènes dans le cholédoque (*Soc. Anat.*, 14 oct. 1886).
- NICATI et RIETSCH. — Le bacille virgule dans l'organisme (*Arch. de Physiologie*, 1885).
- NICOLLE. — Sur un procédé très simple de culture des microbes anaérobies (*Soc. de Biol.*, 14 nov. 1902).
- NICOLLE et REMLINGER. — Traité de technique microbiologique, 1902).
- OMOCHOWSKI et JANOWSKI. — Zwei Fälle von eitriger Entzündung der Gallengänge (Angiocholitis suppurativa) hervor gerufen durch des Bakterium coli-commune (*Cent. f. Allgemeine Path.* fév. 1894).
- PASTEUR. — Comptes-rendus de l'Académie des Sciences, t. VI, p. 416.
- Etudes sur la bière, pp. 274 et 282.
- PASTEUR, JOUBERT et CHAMBERLAND. — La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie (*Académie de Méd.* 20^e série, t. VII, p. 432).
- RIST. — Les infections d'origine otique. Thèse de Paris, 1898.
- RODET et LAGRIFFOUL. — *Soc. de Biol.*, 8 déc. 1902.
- RODET et RENAUT — *Soc. Méd. de Lyon*, 1889, et *Lyon Médical*, t. LXII.
- ROGER. — Action du foie sur les poisons. Thèse de Paris, 1887.
- Les maladies infectieuses. Paris, 1901.
- ROHMANN. — Beobachtung an Hunden mit Gallenfistel (*Habilitationschr.* Breslau, 1882).
- ROSENTHAL. — Thèse de Paris, 1900.
- ROUX. — Sur la culture des anaérobies (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1887 et 1888).
- SAN FELICE. — Untersuchungen über anaerobe Mikroorganismen (*Zeitch. f. Hygiène*, Bd. XIV).
- SERGENT. — Tuberculose des voies biliaires (*Soc. de Biol.*, 1895, p. 354. — *Soc. de Biol.*, 4 mai 1895).
- STERN. — Zur Kenntniss der pathogenen Wirkung des Colon-bacillus beim Menschen (*Deutsch. Méd. Woch.*, 1892).

- STOLNIKOFF. — Ueber die Wirkung der Galle auf die Fäulniss von Fibrin und Fett (*Zeitschr. f. Physiol. Chemie.* 1878).
- TISSIER. — Recherche sur la flore intestinale normale et pathologique du nourrisson, Thèse de Paris, 1900.
- THIERCELIN. — *Bul. de la Soc. de Pédiatrie*, nov. 1899.
- Sur un diplocoque saprophyte de l'intestin susceptible de devenir pathogène (*Soc. de Biol.*, 15 avril et 24 juin 1899).
- Moyens d'isolement de l'entérocoque (*Soc. Biol.*, 10 août 1899).
- VEILLON. — Sur un microcoque anaérobie trouvé dans les suppurations fétides (*Soc. de Biol.*, 1893).
- Les microbes anaérobies en pathologie (compte-rendu du XIII^e congrès de méd. Paris 1900, section médecine de l'enfance, p. 494).
- VEILLON et ZUBER. — Sur un microcoque nettement anaérobie dans les suppurations fétides (*Soc. de Biol.*, juill. 1893).
- Sur quelques microbes strictement anaérobies, leur rôle en pathologie (*Soc. de Biol.*, mars 1897).
- VIEILLARD-BARON. — Pouvoir antiseptique de la bile à l'état normal et sous l'influence de substances médicamenteuses. Thèse de Lyon, 1895.
- VIGNAL. — Sur un moyen d'isolation et de culture des microbes anaérobies (*Arch. de l'Institut Pasteur*, t. I, p. 538). — Recherches sur les microorganismes des matières fécales (*Arch. de Biol.*, 1887).
- WELCH et NUTTAL. — *Reper. in. d. Hygien. Rundschau*. Bd. II.
- WURTZ et FOUREUR. — Note sur un procédé facile des cultures de microorganismes anaérobies (*Arch. de méd. Exp.*, 1889, n^o 4, p. 523.)
- ZUBER et LEREBoullet. — Cholécystite calculieuse. — Perforation. — Péritonite toxique (*Gaz. Heb. de méd. et de chir.*, 18 déc. 1898).

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	7
CHAPITRE PREMIER. — Historique	10
CHAPITRE II. — Les agents microbiens	30
§ I ^{er} . — Les germes anaérobies.....	30
§ II. — Technique.....	37
A. — Ensemencements anaérobies.....	37
B. — Ensemencements aérobies.....	43
C. — Inoculations aux animaux.....	44
§ III. — Description des micro-organismes.....	44
A. — Germes anaérobies facultatifs.....	45
B. — Germes anaérobies stricts.....	52
CHAPITRE III. — Le microbisme normal	75
A. — Voies extra-hépatiques.....	75
§ I ^{er} . — Technique opératoire.....	75
§ II. — Cholédoque.....	78
§ III. — Vésicule biliaire.....	83
§ IV. — Canaux hépatiques.....	95
B. — Voies intra-hépatiques.....	100
§ I. — Technique opératoire.....	100
§ II. — Voies intra-hépatiques chez l'animal.....	101
§ III. — Voies intra-hépatiques chez l'homme.....	103
CHAPITRE IV. — Le microbisme pathologique	109
A. — Affections des voies extra-hépatiques.....	109
§ I ^{er} . — Les cholécystites.....	109
§ II. — La lithiase.....	134
B. — Affections des voies intra-hépatiques.....	137
Angiocholites aiguës, angiocholites chroniques, cir-	
rhoses biliaires.....	137
C. — Affections parabiliaires.....	152
CONCLUSIONS.....	161
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....	164